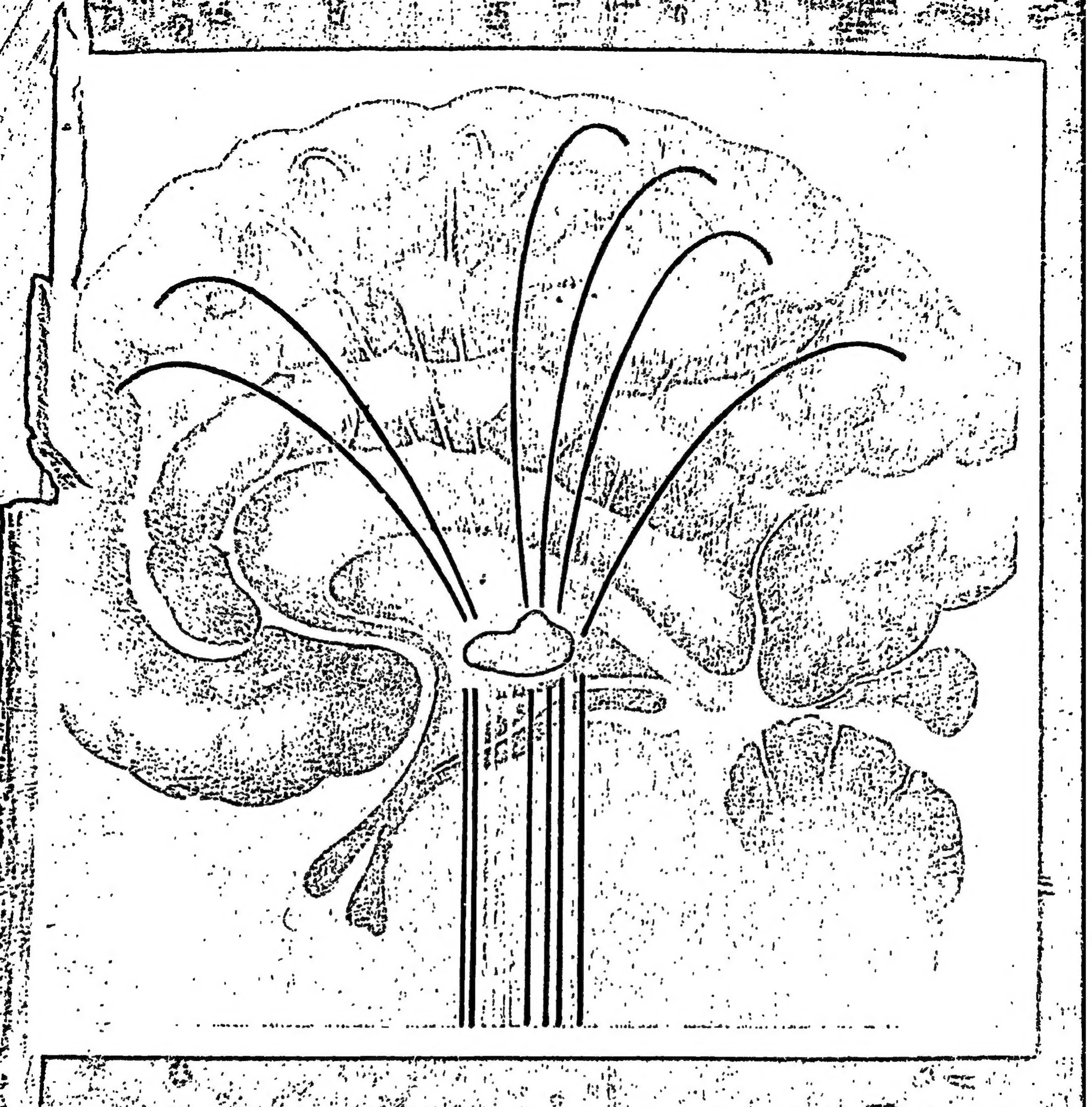


MARCELA PITIS

ENDOCRINOLOGIE

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, București — 1985

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTULUI

Prof. dr. MARCELA PITIȘ
Conf. dr. B. IONESCU
Conf. dr. C. EȘANU
Șef lucr. dr. C. DUMITRACHE
Șef lucr. dr. M. COCULESCU
Asist. dr. A. GRIGORESCU
Asist. dr. E. MILEA

ENDOCRINOLOGIE

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Manualul de față a fost elaborat cu intenția de a fi util atît învățămîntului universitar cît și celui postuniversitar. S-a încercat o sinteză a cunoștințelor clinice de bază, dar s-au introdus și orientările noi ale endocrinologiei moderne. În ultima jumătate a secolului nostru, endocrinologia s-a situat în primele rînduri deschizînd drumuri noi de care a beneficiat în general medicina și nu este de mirare că pentru cercetări în domeniu s-au acordat și numeroase premii Nobel. Progresele în cunoaștere s-au datorat nu numai tehnicilor noi introduse, dar și aprofundării cunoașterii biologiei umane. Unele aspecte nu au ajuns la faza de sinteză ci numai la aceea de acumulare faptică; sinteza ar fi prematură și generalizarea lipsită de consistență.

Din variatele aspecte noi ale endocrinologiei subliniem numai cîteva. Pînă în prezent au fost considerate ca sisteme majore de control și integrare a funcțiilor organismului cel nervos și endocrin. Mecanismul de bază al reglării a fost asimilat celui cibernetic care include emițătorul, canalul de transmisie, receptorul și mecanismul de acțiune inversă de tip feedback. Poate s-a interpretat mult prea schematic. În prezent, în mecanismul de reglare sînt implicate și alte structuri în afara celor clasice, între altele un sistem peptidic mixt neuroendocrin difuz, cunoscut de altfel cu jumătate de secol în urmă. După unele date recente, din punct de vedere filogenetic, apare anterior diferențierii sistemelor nervos și endocrin, hormonii acestui sistem fiind identificați la organismele monocelulare. De asemenea s-a evidențiat importanța factorilor periferici, fiziologia fiind transferată de la nivelul sistemelor și aparatelor la nivelul celular și molecular.

Realizările în genetică au fost poate cele mai spectaculare, de la studiul cromozomilor s-a trecut la cel al genelor, identificîndu-se zonele de sinteză a proteinelor specifice (hormoni, enzime), ca și mecanismele de codificare. Prin aceasta s-a realizat o adevărată hartă a localizărilor la nivelul genelor cu perspectiva identificării enzimelor implicate în defectele de sinteză cu caracter ereditar. Prin identificarea genelor și cunoașterea mecanismelor de codificare s-a introdus așa-numita „inginerie

Scanned with OKEN Scanner

genetică" care permite prin recombinarea DNA producerea semisintetică a unor hormoni sau a altor proteine specifice. Cunoaşterea mecanismului de acţiune hormonală a permis identificarea unei patologii datorate lipsei de conversiune a unor hormoni la nivel de receptori sau a unor defecte la nivel de receptor sau postreceptor. Un alt aspect cercetat este cel imunologic, detectarea autoanticorpilor ducînd la fundamentarea unui nou capitol al medicinei, al patologiei autoimune.

Dezvoltarea endocrinologiei ca ramură a biologiei şi medicinei a permis, după cum am mai menţionat, progrese mari în medicină în general, endocrinologia situîndu-se mai mult ca o specialitate multidisciplinară decît interdisciplinară. Iată de ce tinerele generaţii trebuie să fie interesate de aceste probleme ale endocrinologiei moderne şi să continue tradiţia şcolii româneşti de medicină, aducînd contribuţii pe plan mondial, independent de specialitatea pe care o vor alege.

Capitolele sînt prezentate după orientarea tratatelor moderne şi aparţin la autori diferiţi. Acest mod de redactare are avantajul contribuţiei originale care reflectă proprie lor experienţă în specialitate.

Fiind o lucrare de echipă elaborarea n-a fost uşoară şi ca atare poate sau are multe imperfecţiuni. De aceea vom fi bucuroşi de orice sugestie menită să ne ajute la îmbunătăţirea unei eventuale noi ediţii.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefaţă 3
Abrevieri 9

Scurt istoric al contribuţiei şcolii româneşti de endocrinologie — Marcela Pitiş 13

Locul şi perspectivele endocrinologiei în medicină — Marcela Pitiş 18

Sistemul endocrin — Generalităţi — A. Grigorescu, C. Eşanu 21
Glanda endocrină 21
Hormonii 23
Receptorul hormonal 25
Clasificarea receptorilor 25
Caracteristici ale receptorilor 28
Reglarea receptorilor 29

Neuroendocrinologie — M. Coculescu 32
Neuronul 32
Neurosecreţia 32
Traductorii neuroendocrini 39
Paraneuronul 41
Traductorii neurosecretomotori 41
Organele circumventriculare 41
Bariera hematoencefalică pentru hormoni 42

Reglarea în sistemele endocrine — M. Coculescu 44
Reglarea secreţiei endocrine 44
Reglarea efectului tisular 47

Îmbătrînirea şi sistemul endocrin — Marcela Pitiş 49

Patologia autoimună endocrină — Marcela Pitiş 54

Terapeutica bolilor endocrine — C. Dumitrache 59
Generalităţi 59
Metode terapeutice 60
Mijloace ale terapeuticii endocrine 62

Patologia hipotalamusului — M. Coculescu 63
Morfologia hipotalamusului 63
Neurosecreţia hipotalamică 66
Neurohormonii neurohipofizari 66
Neurohormonii hipofiziotropi 68
Neurocrinia ciberninelor 72
Neurotransmiţătorii 74

Scanned with OKEN Scanner

Sindroame hipotalamice 75
Secţiunea tijei hipofizare la om 75
Diabetul insipid 77
Pubertatea precoce adevărată 85
Galactoreea 85
Insuficienţa hormonilor hipofiziotropi 88
Alte sindroame hipotalamice 95
Diagnosticul etiologic al sindroamelor organice hipotalamice 99
Tratament etiopatogenic 103
Craniofaringiomul 104
Sindroame paraneoplazice cu neurohormoni hipotalamici 106

Hipofiza (glanda pituitară) C. Eşanu, C. Dumitrache, A. Grigorescu Ecaterina Milea 109
Generalităţi A. Grigorescu 109
Hormonologia adenohipofizei — C. Dumitrache 112
Hormonul somatotrop sau hormon de creştere 112
Hormonii melanotrop şi lipotropina 114
Prolactina 115
Hormonul tireostimulator 116
Hormonul adrenocorticotrop 117
Hormonii gonadotropi 118
Tumorile hipofizare — A. Grigorescu, C. Eşanu 119
Clasificarea tumorilor pituitare 120
Tabloul clinic 122
Evoluţie, profilaxie, tratament 125
Acromegalia — Ecaterina Milea 127
Gigantismul pituitar — Ecaterina Milea 129
Adenomul pituitar hipersecretor de prolactină — A. Grigorescu, C. Eşanu 142
Sindromul Nelson 144
Sindromul de fosă pituitară goală 144
Insuficienţa pituitară 145
Sindromul Sheehan 146
Insuficienţa pituitară iatrogenă 148
Microsomia pituitară 151

Glanda pineală — M. Coculescu 159
Hormonologia 159
Tumorile epifizei 165

Tiroida — C. Eşanu 167
Generalităţi 167
Guşa endemică şi cretinismul endemic 178
Hipertiroidismul 186
Boala Graves 186
Alte forme clinice ale hipertiroidismului 192
Hipotiroidismul 201
Mixedemul adultului 202
Alte forme clinice ale hipotiroidismului şi mixedemului 205

Scanned with OKEN Scanner

Tiroiditele 211
Tiroiditele acute 212
Tiroiditele cronice 213
Cancerul tiroidian 215

Metabolismul calciului şi controlul lui endocrin — Marcela Pitiş 219
Hormonul paratiroidian 222
Calcitonina 227
Patologia paratiroidiană 230
Hiperparatiroidismul 230
Hipoparatiroidismul 236
Pseudohipoparatiroidismul 238
Spasmofilia normocalcemică 239
Metabolismul magneziului 240

Corticosuprarenala — C. Dumitrache 242
Generalităţi 242
Patologia corticosuprarenalei 255
Patologia hiperfuncţională 255
Sindromul Cushing 257
Hiperaldosteronismul 273
Sindromul suprarenogenital 277
Sindromul suprarenogenital congenital 284
Patologia hipofuncţională Insuficienţa corticosuprarenală cronică primară 286
Boala Addison 286
Insuficienţa corticosuprarenală acută 294

Medulosuprarenală — M. Coculescu 299
Sistemul catecolaminergic 299
Patologia medulosuprarenalei 309
Feocromocitomul 309
Alte tumori producătoare de catecolamine 323

Sexualizarea normală — B. Ionescu 328
Morfogeneza structurilor sexuale 329
Factorii determinanţi ai sexualizării 339
Receptorii sexuali 343
Integrarea funcţională a gonadei 347
Pubertatea 351
Generalităţi 351
Pubertatea masculină 354
Pubertatea feminină 358
Biosinteza hormonilor sexoizi 368
Biosinteza sexoidă 368
Organele sexoidogenetice 370
Metode de investigare 374
Investigarea nivelurilor sexualizării 374
Etiopatogenia tulburărilor de sexualizare 380
Disgonozomiile şi patologia sexualizării 380
Mecanismul de formare a disgonozomiilor 381

Scanned with OKEN Scanner

Disgonozomiile şi patologia sexualizării 382
Consideraţii clinice asupra disgonozomiilor 384
Organele producătoare de hormoni sexualizaţi şi patologia sexualizării 385
Receptorul sexoid şi tulburările de sexualizare 385

Patologia sexualizării — B. Ionescu 387
Intersexualitatea 387
Formele morfologice ale intersexualităţii 387
Modalităţi de exprimare a intersexualităţilor 390
Cauzele intersexualităţilor 390
Formele clinice ale intersexualităţii 391
Insuficienţa gonadică 404
Forme clinice ale insuficienţei gonadale 405
Sexualizarea supranormativă 412
Climacteriul 414
Pubertatea întîrziată 415
Pubertatea precoce 416
Ginecomastia 417
Criptorhidia 418

Pancreasul endocrin — Marcela Pitiş şi C. Eşanu 420
Generalităţi Marcela Pitiş 420
Patologia pancreasului Marcela Pitiş 427
Diabetul zaharat 427
Hipoglicemia 435
Hormonii gastrointestinali Marcela Pitiş 438
Tumorile sistemului APUD Marcela Pitiş 442
Obezitatea — C. Eşanu 444
Patologia obezităţii 448
Forme clinice şi investigaţii ale obezităţii 453
Tratamentul obezităţii 458
Anexă — C. Eşanu 461
Bibliografie 473
Index 476

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

ACTH	**— hormon andrenocorticotrop (corticotropina)**
A + E	**— androsteron + etiocolandon**
ADH	**— hormon antidiuretic**
ALB	**— albumina**
AMPc	**— acid monofosforic ciclic**
APUD	**— *amine precursor uptake and decarboxylation* — captează precursori aminici şi decarboxilază**
ARP	**— activitatea reninei plasmatice**
ATS	**— antitiroidiene de sinteză**
AVP	**— arginin-vasopresină**
AVT	**— arginin-vasotocină**
BGP	**— *blood gla-protein* — gla-proteină în singe**
CaBP	**— *calcium bound protein* — proteină de legarea calciului**
CBG	**— *cortisol binding globulin* — globulină care leagă cortizolul (transcortină)**
CC	**— colecalciferol**
CCK—PZ	**— colecistokinină — pancreazimină**
Co A sau CoASH	**— coenzima A**
COMT	**— catecolamin — oximetil-transferază**
CRF sau CRH	**— *corticotrophine releasing factor* — factor sau hormon de stimulare corticotropă (corticoliberină)**
CS	**— corticosteroizi**
CSR	**— corticosuprarenală**
CT	**— calcitonină**
DA	**— dopamină**
DDAVP	**— desmopresină**
DET	**— distrofia endemică tireopată**
DHA	**— dehidroizoandrosteron**
DHE	**— dihidroderivaţi de cortizon**
DHF	**— dihidroderivaţi de cortizol**
DIT	**— diiodotirozină**
DM	**— *diabetes mellitus* — diabet zaharat**

DNA — acid deoxiribonucleic
DOC — deoxicorticosteron
DOCA — deoxicorticosteron acetat
DOPA — dihidroxifenilalanina

EASD — *European Association for the Study of Diabetes* — asociaţia europeană pentru studiul diabetului
EDTA — *ethylenediamide tetracetic acid* — acid etilendiaminotetraacetic
EGF — factor de creştere a epidermului
ESN — neurofizină stimulată de estrogeni

FFA — *free fatty acids* — acizi graşi liberi
FSH — hormon foliculostimulator
FSH—RH — hormon eliberator al FSH-ului

GABA — *gamma aminobutirat acid* — acid gamma-aminobutiric
GHRH sau SRF sau GRF — *growth hormone releasing factor* — factor sau hormon de stimulare al hormonului de creştere (somatoliberină)
GH — *growth hormone* — hormon de creştere
GIP — *gastric inhibitory peptide* sau *glucose dependent insuline releasing peptide* — peptidă insulinotropă glucozodependentă
GIT — glutation — insulin — transhidrogenază
Gla-protein — *gamma carboxyglutamic acid* — (osteocalcina) — acid gamma-carboxiglutamic
GLI — *glucagon like immunoassay* — glucagon similar imunologic
GMPc — acid guanidin monofosforic ciclic
Gn RH sau LRH — hormon de eliberare a gonadotropilor (gonadoliberina)
GSH — glutation redus

HCG — gonadotropina corionică umană
HDL — *high density lipoprotein* — lipoproteină cu densitate scăzută
HGF — glucagon-factor hiperglicemiant
HGH sau STH — *human growth hormons* — horomul de creştere uman — somatotropina umană
hp GRF — *human pancreatic growth releasing factor* — factor de eliberare a hormonului de creştere izolat din tumoare pancreatică umană
HT — serotonină, 5 hidroxi — triptamină
HTSA — *human thyroid stimulating activity* — activitatea de stimulare a tiroidei umane
HVA — acid homovanilic

ICSH(LH) — hormon de stimulare a ţesutului interstiţial
IDDM tip 1 — *insulin dependent diabetes mellitus* — diabet zaharat insulinodependent sau diabet zaharat tip I
IGF 1 şi 2 — *insuline growth factor* 1 şi 2 — factorul de creştere insulinic 1 şi 2
Ig G — imunoglobuline din clasa G
IGT — *inadequate glucose tolerance* — toleranţa inadecvată la glucoză
ILA — *insuline like activity* — activitate similară insulinei
IRI — *insuline radio-immunoassay* — insulina dozată prin metodă radioimunologică

Scanned with OKEN Scanner

LATS	— *long acting thyroid stimulator* — stimulator al tiroidei cu acţiune lungă
LDL	— *low density lipoprotein* — lipoproteină cu densitate ridicată
LH	— hormon luteinizant
LPH	— hormoii lipotrop — lipotropină
LVP	— lizin-vasopresină
MAO	— monoaminooxidază
MEN 1	— *multiple endocrine neoplasia* — S. Wermer, neoplazie endocrină multiplă 1
MEN 2	— *multiple endocrine neoplasia* — S. Sipple, neoplazie endocrină multiplă 2
MIT	— monoiodtirozină
MOR	— *multiple organic reaction* — multiple reacţii organice
MSH	— hormon de stimulare a melanocitelor — melanotropină
MSR	— medulosuprarenală
MTC	— *medullary thyroid cancer* — cancer medular tiroidian
MTU	— metiltiouracil
NAD şi NADH	— nicotinamid-adenin dinucleotid; forma oxidată şi forma redusă
NDDG	— *National Diabetes Data Group* — Grupul Naţional al USA pentru Date asupra Diabetului
NDLH	— nucleii dorsolaterali hipotalamici
NE	— norepinefrină
NGF	— factor de creştere a nervului
NIDDM	— *noninsulin dependent diabetes mellitus* — diabet zaharat nedependent de insulină sau diabet zaharat tip 2
NSILA	— *nonsuppressible insuline like activity* — activitate similară insulinei nesupresibilă prin anticorpi
NSN	— neurofizină stimulată de nicotină
NVMH	— nucleii ventromediali hipotalamici
OF	— osteita fibrochistică
OGE	— organe genitale externe
OGI	— organe genitale interne
OGTT	— *oral glucose tolerance test* — testul toleranţei la glucoză administrată oral
OX	— oxitocină
PBI	— iodul legat de proteine
PG	— prostaglandine
PIDDM	— *phasic insulin diabetes mellitus* — diabet zaharat cu dependenţă periodică de insulină
PH	— pseudohermafroditism
PIF	— *prolactin inhibiting factor* — factor de inhibiţie prolactinică
POMC	— propiomelancortină
PP	— polipeptidă pancreatică
PRF	— *prolactin releasing factor* — factor de eliberare a prolactinei
PRL	— prolactină
PTU	— proopiltiouracil
PTH	— parathormon
PNMT	— feniletanolamin — N — metil-transferază

Scanned with OKEN Scanner

PHF	— pseudohermafroditism feminin
PHM	— pseudohermafroditism masculin
RER	— reticul endoplasmatic rugos
RIA	— *radio-immunoassay* — radioimunodozare
RIC	— radiolodocaptare
RNA	— acid ribonucleic
RRA	— *radioreceptor assay* — dozare prin radioreceptor
SBP	— *sex binding protein*
SIADH	— sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic
SNC	— sistem nervos central
SOVP	— sindromul ovarelor virilizante polichistice
SRAA	— sistem renină — angiotensină — aldosteron
SRIF	— *somatotrop releasing inhibitor factor* — somatostatină
SSBG	— *sex steroid binding globulin* — globulină care leagă hormonii sexuali
T_3	— triiodotironină
T_4	— tetraiodotironină — tiroxină
TBG	— *thyroxine binding globulin* — globulină care leagă tiroxina
TBIA	— *thyrotropin binding inhibitory activity* — activitate inhibitorie de legare a TSH
TBII	— *thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin* — imunoglobulină care inhibă legarea TSH-ului
TBPA	— *thyroxine binding prealbumin* — prealbumină care leagă tiroxina
TDA	— *thyrotropin displacing activity* — activitate de deplasare a TSH
TeBG	— *testosteron-estradiol binding globulin* — globulină care leagă testosteronul sau estradiolul
TG	— tiroglobulină
THA	— tetrahidroaldosteron
THE	— tetrahidroderivați de cortizon
THF	— tetrahidroderivați de cortizol
TRH	— *thyrotropin releasing hormon* — hormon de eliberare a tirotropului — tiroliberină.
TSAb	— *thyroid-stimulating antibody* — anticorp cu acțiune de stimulare tiroidiană
TSH	— hormon tireotrop (tirotropină)
TSI	— *thyroid stimulating immunoglobuline* — imunoglobulină care stimulează tiroida
VIP	— *vasoactive intestinal peptide* — peptidă intenstinală vasoactiv
VLDL	— *very low density lipoproteins* — lipoproteine cu densitate foarte joasă
VMA	— acid vanilmandelic
WHO	— *World Health Organisation* — Organizația Mondială a Sănătății

Scanned with OKEN Scanner

SCURT ISTORIC AL CONTRIBUȚIEI ȘCOLII ROMÂNEȘTI DE ENDOCRINOLOGIE

MARCELA PITIȘ

Practic se poate vorbi de endocrinologie ca specialitate de sine stătătoare abia din 1933 cînd s-a înființat prima catedră de endocrinologie din țara noastră, de fapt prima din lume. Primul curs expus de prof. C. I. Parhon a avut loc la 16 februarie 1934 în aula Facultății de Medicină din București și a avut ca temă: „Obiectul endocrinologiei, achizițiile și perspectivele acestei științe, metodele de organizare ale învățământului de endocrinologie". Merită să redăm cîteva cuvinte din introducerea acestui curs: „... *să începem prin a expune în linii generale obiectul endocrinologiei, termen creat de marele și regretatul Léopold Lévy.*

Endocrinologia este o știință care se ocupă de studiul morfologic și clinic al glandelor endocrine, cu patologia, fiziologia și biochimia acestor organe, care studiază aplicațiile terapeutice a produselor de secreție sau a extractelor lor. Importanța acestui studiu este considerabilă. Nu voi insista asupra amănuntelor acestor probleme. Vom aminti numai că apariția uneia sau alteia din aceste glande la un nivel oarecare al scării, ca și în cursul vieții individuale, tinde să dovedească de acum rolul lor nu numai în ontogeneză, dar și în filogeneză ..." mai departe se spune ... „*o problemă interesantă de precizat, în această primă lecție, dacă endocrinologia este și în ce măsură o specialitate care necesită studii prelungite, o mare experiență și o aprofundare deosebită. Același lucru este adevărat și pentru disciplinele fundamentale ale medicinei și biologiei ca anatomia și morfologia în general, biochimia, fiziologia, bacteriologia; nici un medic nu se poate lipsi de cunoașterea acestor științe, cel puțin relativ. De aceea poartă numele de științe fundamentale ale medicinei. Rămîne de stabilit că endocrinologia este una din științele fundamentale ale medicinei, că toți medicii trebuie să se poată orienta satisfăcător în acest domeniu. Dar este neîndoielnic, după părerea mea, că învățămîntul acestei științe va deveni în puțină vreme obligatoriu la toate facultățile de medicină*".

Ultima parte a lecției a fost consacrată metodelor de cercetare în endocrinologie, în condițiile epocii respective, accentuînd partea considerabilă care revenea laboratoarelor. Endocrinologia era un domeniu nou care trebuia studiat dar și creat; n-a fost o specialitate introdusă în țară, ci creată în țara noastră după concepția lui C. I. Parhon.

Această lecție inaugurală a fost prezidată de Gh. Marinescu care în cuvîntul introductiv a istorisit începuturile endocrinologiei la Spitalul

Scanned with OKEN Scanner

Pantelimon, leagănul neurologiei şi endocrinologiei româneşti, şi care a terminat spunînd: „... *acum voi asculta ca elev prima lecţie a primului profesor de endocrinologie ..... această lecţie reprezintă un eveniment în viaţa mea şi cred că tot astfel e şi în ce priveşte ştiinţa în ţara noastră ...*“.

Corelez această pagină istorică de un eveniment recent — Congresul endocrinologilor din USA, 1980 — cînd M. Lipsett spunea că sistemul endocrin este cel mai important sistem de integrare al organismului. Acelaşi lucru l-a spus C. I. Parhon, dar cu trei sferturi de veac înainte şi afirmaţia există în primul tratat de endocrinologie din lume tipărit în 1909 de C. I. Parhon.

Primele cercetări ale lui C. I. Parhon au fost mai mult extinse în suprafaţă; endocrinologia trebuia creată şi domeniul ei precizat. În perioada iniţială preocupările au fost mai mult de inserarea endocrinologiei în patologia generală. Astfel, cercetările au fost orientate către patologia de corelaţie interglandulară sau de corelaţie cu alte patologii de frontieră, neuro- şi psihoendocrine, metabolice, viscerale, considerate în prezent clasice, dar care în acea vreme reprezentau cercetări de pionierat. Ulterior cercetările au fost axate pe descoperirea şi izolarea a noi sindroame endocrine, după ideea existenţei sindroamelor endocrine antagoniste hiper- şi hipofuncţionale. Aceste cercetări au dus la identificarea pentru prima oară a sindromului de hiperepifizie la un bolnav cu pinealom, sindrom opus macrogenitosomiei datorat insuficienţei pineale şi a sindromului de hiperhidropexie prin exces de hormon antidiuretic, sindrom opus diabetului insipid. În cadrul acelorăşi preocupări s-au identificat şi izolat noi forme clinice în unele endocrinopatii.

După recunoaşterea endocrinologiei ca specialitate, C. I. Parhon a dat noi dimensiuni specialităţii, lărgindu-i domeniul de la ramură a medicinei la cea de ramură a biologiei. În noua poziţie direcţiile de cercetare au inclus: a. rolul sistemului endocrin în biologia vîrstelor, introducînd totodată termenul de „ilikibiologie“ (biologia vîrstelor), b. studiul funcţiei endocrine în scara animală şi vegetală — endocrinologia comparată şi fitoendocrinologia, c. lărgirea conţinutului noţiunii de hormon prin includerea tuturor factorilor biologici activi sub numele de „ergone“. Toate aceste cercetări, premiere pe plan internaţional, au fost începute în ţara noastră, dar în prezent sînt incluse şi fac parte din planul general al endocrinologiei moderne.

In problema biologiei vîrstelor, împreună cu colaboratorii săi, C. I. Parhon a întreprins o serie de studii axate îndeosebi pe perioadele de creştere şi îmbătrînire, considerînd că rolul hormonilor este de a modela organismul şi de a controla desfăşurarea filmului vital, că perioadele de creştere, maturare, involuţie se pot desfăşura mai rapid sau lent în funcţie de activitatea unor glande endocrine. Însăşi îmbătrînirea — după el — este un proces patologic, dependent endocrin şi nu un proces normal, „normalul“ trebuind să exprime un „optim funcţional“ ceea ce nu era cazul în organismul vîrstnic.

Cercetările au fost orientate după aceste idei. S-au urmărit experimental şi clinic, acţiunile unor organe endocrine asupra creşterii, îmbătrînirii, duratei medii de viaţă. Organul endocrin cel mai cercetat a fost pineala, organ endocranian, cu rol disputat în literatura medicală şi nemedicală încă din antichitate. Experimental s-au realizat sindroame hiper- şi hipofuncţionale, premiere mondiale din punct de vedere tehnic (obţinerea unui preparat activ din pineală şi tehnica pinealectomiei la animale

Scanned with OKEN Scanner

de laborator). S-au urmărit efectele sindroamelor induse de hiper- şi anepifizie asupra perioadelor de creştere, de maturitate şi de involuţie, ca şi asupra duratei medii de viaţă. S-a urmărit în paralel şi rolul timusului, alt organ endocrin cu funcţie neprecizată în acea perioadă, dar rezultatele au fost mai puţin concludente.

In procesul de îmbătrînire s-a mai studiat experimental atît îmbătrînirea spontană, cît şi cea indusă prin insuficienţele mono- şi pluriglandulare. Procesele de îmbătrînire spontană şi indusă experimental au fost urmărite după criterii originale sau acceptate internaţional ca îmbătrînirea fibrei de colagen. S-a cercetat reversibilitatea fenomenelor de îmbătrînire spontană şi indusă după administrarea variaţiilor hormoni şi în special a extractelor pineale. Cercetările clinice au urmărit evoluţia unor patologii endocrine (tiroidiene, pituitare, corticosuprarenale) în funcţie de vîrstă, la copii şi bătrîni. Rezultatele unora din aceste cercetări au fost prezentate la diverse congrese naţionale şi internaţionale, constituind direcţii noi de cercetare.

Cercetări în aceste direcţii se continuă şi în prezent, bineînţeles cu tehnicitatea medicinei moderne. Se cercetează aspectele endocrine ale patologiei de creştere; astfel s-au introdus teste originale în evaluarea rezervelor hormonului de creştere, iar pentru dozare s-au introdus truse radioimunologice realizate în întregime în Institut, unde s-au realizat şi preparate pure de hormon de creştere competitive pe plan internaţional. Se continuă de asemeni cercetările asupra bătrîneţii, problema fiind de actualitate. Durata medie de viaţă prelungindu-se în ultimele decade cu circa 20 ani a crescut incidenţa endocrinopatiilor la vîrstnici, iar dificultăţile diagnostice şi terapeutice ridică nenumărate aspecte care necesită rezolvare.

Iniţial studiul pinealei s-a limitat la cel corelat biologiei vîrstelor. Cercetările clinice şi experimentale au precizat şi alte corelaţii endocrine şi neendocrine, ceea ce a determinat concentrarea eforturilor în obţinerea unor preparate pineale active şi utilizarea lor mai largă în terapie. Primul preparat activ a fost Epifizhormonul, înlocuit cu Epifizanul. Eforturile au continuat, izolîndu-se în ultimii ani o polipeptidă activă superioară celor precedente, Crinofizinul cu un spectru mai larg de acţiune. Un alt colectiv al Institutului a izolat din pineala mamiferelor (inclusiv umană) un hormon activ, vasotocina, hormon cunoscut pînă la acea dată (1963) ca existînd numai la vertebratele inferioare. Prezenţa vasotocinei la mamifere a fost confirmată ulterior pe plan internaţional. S-a dovedit că acest hormon are rol şi în controlul unor funcţii cerebrale ca aceea a somnului. Studiile pentru precizarea şi altor funcţii continuă.

În studiile de endocrinologie comparată s-a urmărit structura endocrină la variate specii, iar înlăuntrul speciilor caracteristicile în raport cu rasele. S-au studiat în special speciile domestice (bovine, ecvide, ovine, porcine, păsări de curte etc.). La speciile sălbatice s-au urmărit structura endocrină în raport cu adaptarea la mediu, variaţiile sezoniere la păsări migratoare şi nemigratoare. Unele structuri, ca cea pituitară, tiroidiană, ţesutul interstiţial al gonadelor, au fost urmărite şi în funcţie de evoluţia filogenetică. Un grup de cercetări au fost consacrate fitoendocrinologiei.

În ce priveşte studiul ergonelor, decalajul tehnic resimţit după ultimul război mondial nu a permis o abordare sistematică a temei. Ideile lui C. I. Parhon au găsit o confirmare internaţională prin descoperirea hormonilor locali, tisulari, descoperirea peptidelor cerebrale şi redesco-

Scanned with OKEN Scanner

perirea sistemului neuroendocrin difuz, prin identificarea mesagerilor intracelulari și altele.

Prin organizarea serviciilor de endocrinologie teritoriale, la nivelul Institutului s-a concentrat patologia endocrină majoră din întreaga țară, ceea ce a permis perfecționarea metodologiei diagnostice și terapeutice. De deosebită importanță sînt cercetările privind tumorile endocrine și tumorile endocrino-dependente. De asemenea se remarcă contribuția Institutului, precum și a clinicilor universitare din țară și a centrelor de endocrinologie, în depistarea și aplicarea terapiei profilactice în teritoriile cu gușe endemică. Astfel, în zonele cu endemie au fost organizate stații pilot amenajate pentru a studia activitatea tiroidiană la purtătorii de gușe, ca și repercusiunile asupra calității biologice sau a patologiei asociate din zonele respective. În timp se vor cerceta și alte aspecte ca microelementele din mediu, care ar putea explica variatele aspecte regionale ale gușei endemice.

La consolidarea școlii românești de endocrinologie au participat, încă de la începuturile ei și alți savanți români: neurologi, fiziologi, anatomiști. Este de menționat că, spre deosebire de alte țări în care endocrinologia s-a dezvoltat în cadrul medicinei interne, în țara noastră a fost dezvoltată de neurologi, C. I. Parhon avînd el însuși formație de neurolog, ceea ce ar putea explica faptul că primele referințe asupra sistemului endocrin ca sistem de coordonare și control aparțin țării noastre. Endocrinologia s-a desprins de neurologie, dar funcția unor glande endocrine corelate anatomic sistemului nervos continua să intereseze pe neurologi. Însuși Gh. Marinescu, întemeietorul neurologiei în țara noastră, a fost preocupat de pituitară. Împreună cu Pierre Marie a constatat creșterea de volum a pituitarei în acromegalii. Chiar dacă interpretarea inițială a fost eronată, prin analogie cu mixedemul, autorii au bănuit o insuficiență pituitară și nu o tumoare secretantă; acest fapt a fost la baza studiilor sale experimentale privind efectele hipofizectomiei la mamifere. Metoda utilizată, oarbă, prin palatul dur, nu permitea controlul intervenției și supraviețuirea animalelor a fost de scurtă durată. Cercetările au fost preluate de N. Paulescu, distins fiziolog, care a introdus o cale de abordare nouă, subtemporală. Tehnica permitea extirparea controlată a pituitarei și supraviețuirea animalelor în funcție de cantitatea de țesut restantă, extirparea totală fiind incompatibilă cu viața. Metoda a permis și controlul histologic al țesutului extirpat. H. Cushing a considerat cercetările lui Paulescu ca cea mai importantă contribuție în această direcție, a confirmat și a adaptat metoda, introducînd-o în clinica de neurochirurgie, aplicarea la om contribuind substanțial la renumele de care s-a bucurat. N. Paulescu a avut și alte contribuții, a evidențiat pentru prima dată hipotiroidismul secundar insuficienței pituitare, s-a ocupat de hormonologia tiroidiană, de fiziologia corticosuprarenalelor, bineînțeles cea mai importantă cercetare rămînînd izolarea insulinei independent de grupul canadian format din Banting, Best și McLoed. Metoda a fost publicată în revistele internaționale cu 10 luni înainte de publicația canadiană. O altă personalitate înscrisă în endocrinologia românească a fost Gr. T. Popa, anatomist, elev al lui Fr. Rainer, ale cărui lucrări au stat la baza descoperirii neurohormonilor hipotalamici. În 1930, el a descris sistemul vascular porthipofizar ca singura legătură funcțională între zonele nervoase și endocrine, între hipotalamus și pituitară, emițînd ipoteza unui flux hipofizo-hipotalamic și chiar existența unor factori transportați pe această cale, pe care i-a numit „cerebrostimuline". Descoperirea

Scanned with OKEN Scanner

lui Gr. T. Popa a fost confirmată rapid și este citată în toate tratatele de specialitate. Unul dintre colaboratorii săi, G. W. Harris, pe baza acestor cercetări, a emis mai tîrziu, în lucrarea sa de docență, ipoteza unui control pituitar pe cale umorală hipotalamo-hipofizară, ceea ce a dus la izolarea primelor peptide hipotalamice, a hormonilor hipofiziotropi cu rol în eliberarea hormonilor pituitari, cercetări care au deschis drumuri noi nu numai în endocrinologie, dar în general în medicină, și au fost distinse cu premiul Nobel (Guillemin, Schally).

Indiscutabil, că și alți cercetători din țara noastră au contribuit într-un fel sau altul la consolidarea endocrinologiei. Printre ei aș mai menționa pe D. Danielopolu, care s-a înscris cu primele anchete asupra gușei endemice. Spațiul nu permite însă o expunere amănunțită a tuturor acestor contribuții.

Scanned with OKEN Scanner

LOCUL ȘI PERSPECTIVELE ENDOCRINOLOGIEI ÎN MEDICINĂ

MARCELA PITIȘ

Accentul în medicina contemporană este pus pe aspectele medico-sociale ale medicinei, pe studiile epidemiologice. Sînt depistate bolile cu extindere în masă, cauzele și condițiile de apariție a patologiei respective, sînt cercetate metodele cele mai simple și reproductibile în diagnosticul acestor patologii, sînt studiate aspectele terapiei profilactice și metodele cele mai eficiente și economice ale terapiei curative.

In aceste preocupări ale medicinei contemporane, endocrinologia se situează înaintea multor specialități. Dacă considerăm incidența unor patologii endocrino-metabolice așa cum au fost estimate în ultima decadă, gușa endemică cuprinde o populație între 200 și 400 milioane locuitori, diabetul zaharat 200 milioane și obezitatea aproximativ un număr egal de locuitori. Dacă la aceste cifre se adaugă anchetele din ultimele decade care arată creșterea incidenței hipercalcemiei cu consecințele respective, a osteoporozei ca și tulburările funcției de reproducere s-ar ajunge la cifra de aproape un miliard, ceea ce s-ar traduce că unul din cinci locuitori are o afecțiune endocrină și deci endocrinologia va avea un cuvînt de spus.

Dacă analizăm unele din aceste afecțiuni putem aprecia imediat realizările endocrinologiei. La începutul secolului nostru, în zonele de gușe endemică, 3% din populație era cretină. Sînt cunoscute relațiile dintre hormonii tiroidieni și dezvoltarea sistemului nervos central. După demonstrarea eficienței iodului în profilaxia gușei endemice cretinismul practic a dispărut. Gușa endemică persistă în țările slab dezvoltate în care n-a pătruns profilaxia, și în țările în care persistă condițiile favorizante acestei afecțiuni cum este carența în iod corelată factorilor geologici. În ultima decadă cercetările au fost concentrate asupra diabetului, asupra selecționării metodelor celor mai simple și reproductibile de cercetare în studii populaționale. Scopul acestor studii este de a diferenția carența insulinică, afecțiune cu consecințe severe asupra funcției organismului, de tulburările homeostaziei metabolismului hidrocarbonat, în general reversibile, dar care în trecut erau încadrate ca diabet chimic beneficiind de ajutorul medico-social acordat diabetului cu carență insulinică. Osteoporozele corelate în special vîrstei sînt de asemeni în atenția endocrinologilor, la femei evoluția lor fiind, în general, în paralel cu involuția funcției sexuale. După o statistică din USA se apreciază că numărul fracturilor spontane datorate osteoporozelor este de circa 6 milioane pe an din care 5 milioane sînt femei peste 50 ani. Problemele de sterilitate

Scanned with OKEN Scanner

și infertilitate aparțin în marea lor majoritate tulburărilor funcțiilor endocrine, dar tot atît de importante sînt tulburările corelate perioadelor fiziologice de pre- și menopauză.

În patologia endocrină cu largă distribuție studiile populaționale au precizat cauzele și factorii care favorizează apariția, au perfecționat metodologia de diagnostic, au introdus, unde era cazul, terapia profilactică și curativă astfel, în gușa endemică, diabet. Pentru alte afecțiuni, ca patologia reproducerii, metodele de investigare pe scară largă sînt mai dificil de aplicat avînd în vedere costul ridicat; vor trebui studiate, și în aceste cazuri, metodologia cea mai simplă și economică și rezolvarea prin surse locale. Tot în domeniul patologiei cu extindere în masă trebuie organizate studii interdisciplinare pentru a se preciza factorii de risc endocrini în patologia majoră cardiovasculară, cunoscîndu-se existența unor afecțiuni endocrine chiar minore care se însoțesc de tulburări ale metabolismului lipidic și hidrocarbonat implicat în dislipemii; de asemeni tot prin studii interdisciplinare se vor aduce noi date în problema creșterii și dezvoltării, ca și în procesele de adaptare corelate randamentului profesional.

Endocrinologia are indiscutabil un rol important în rezolvarea unor patologii cu extindere în masă, dar și cazuistica mai rară are o contribuție în precizarea mecanismelor unor boli, în cercetarea corelațiilor interhormonale, în stabilirea unor tratamente. Din aceste observații demonstrate și pe modele experimentale, în perioada postbelică, endocrinologia a deschis drumuri noi nu numai specialității, dar medicinei în general. Menționăm numai cîteva din problemele mai importante realizate: descoperirea aberațiilor cromozomiale în patologia gonadică, descoperirea patologiei autoimune (primele observații — Roitt, 1956, în boala Hashimoto), descoperirea patologiei receptorilor hormonali (genetică sau dobîndită). Alte aspecte au fost: introducerea diagnosticului radioimunologic, introducerea izotopilor radioactivi în terapie, sinteza hormonilor sterolici și proteici, inclusiv a celor polipeptidici, ultimii prin introducerea unor metode epocale, manipularea genetică cu recombinarea DNA-ului. Sinteza de analogi — preparate superioare hormonilor naturali în sensul stabilității și al half-life-ului prelungit — a fost o altă realizare ca și producerea de preparate în care au fost eliminate efectele nedorite și accentuate cele favorabile (steroizii anabolici, antiinflamatori și imunosupresori). S-au identificat sistemul peptidergic din sistemul nervos central, s-a precizat mecanismul de acțiune al hormonilor, de activare și inducție enzimatică, s-au demonstrat mecanismele biocibernetice de reglare și altele. De un deosebit interes a fost identificarea unui sistem neuroendocrin difuz, încă disputat, considerat de Pearce ca a treia diviziune a sistemului nervos, a doua fiind sistemul autonom. Descoperirile în endocrinologie au fost numeroase și au fost recunoscute prin acordarea unui mare număr de premii Nobel. Descoperirile în endocrinologie vor continua și vor deschide drumuri noi, în prezent însă trebuie continuate cele începute și, în special, precizarea structurii și rolului sistemului neuroendocrin difuz, care probabil va fi un factor decisiv în corelarea funcțiilor neuroendocrine.

Scanned with OKEN Scanner

A. GRIGORESCU, C. EȘANU

GLANDA ENDOCRINĂ

Glandele endocrine*, numite și *glande cu secreție internă*, sintetizează substanțe chimice — *hormoni* — care, eliberate în curentul sangvin (sau în spațiul intercelular), ajung în celule și controlează variate mecanisme morfofuncționale ale unor celule specializate.

Intreg acest ansamblu format din glande endocrine, hormoni, căile de transport ale hormonilor și celulele influențate de hormoni alcătuiește *sistemul endocrin.*

„Secreţiile interne (endocrine) controlează fenomenele privind procesele cele mai intime ale nutriţiei, edificarea şi dezvoltarea organismelor şi ne arată în acelaşi timp un foarte important mecanism pe care natura îl pune în acţiune în coordonarea morfologică şi funcţională a diverselor organe sau ţesuturi ale fiinţelor vii“ (Parhon, 1909).

Sistemul endocrin alături de sistemul nervos constituie două căi majore de comunicare între celulele diferitelor regiuni ale organismului.

Celulele sistemului endocrin. Elementele de bază ale sistemului endocrin sînt două tipuri de celule specializate (diferențiate):

1. *celulă endocrină***, producătoare a unei substanțe chimice cu rol de mesager (purtătoare a unei informații) numită *hormon;*

2. *celulă țintă,* care conține un receptor specific ce primește informația (transmisă de hormon(și răspunde printr-un anumit efect.

Cele două elemente fundamentale, formînd un sistem informațional, s-au diferențiat în cursul evoluției filogenetice și au la bază același *determinism genetic.*

Mecanismul funcționării sistemului endocrin poate fi explicat din punct de vedere biocibernetic. Sistemul este deschis: diferiții factori din afara sistemului îl pot influența.

Prin definiția originală, *celulele endocrine* sînt cele producătoare de secreții, pe care le eliberează direct în circuitul sangvin sau limfatic care le transportă la celulele organismului, asupra cărora aceste secreții își exercită acțiunea. Aceste celule de obicei sînt grupate și formează

---

* (*endos* = înăuntru, *crinos* = secreție).

** Celula producătoare de hormon poate să fie în același timp o celulă țintă pentru hormoni.

Scanned with OKEN Scanner

glandele endocrine, care nu au un canal de scurgere a secreției (de exemplu: tiroida, corticosuprarenala, hipofiza, gonadele etc.), diferențiindu-se de glandele cu secreție externă care au un astfel de canal.

Nu toate celulele endocrine sînt însă grupate, formînd glande; unele dintre ele sînt *dispersate* (de exemplu, în intestin, în creier).

Definiția fundamentală a hormonului enunțată de Starling* (1905), în linii generale corectă, trebuie restructurată, precizînd că hormonul nu poate fi definit decît împreună cu receptorul său (și viceversa).

Hormonul este o substanță chimică produsă de o celulă (glandă endocrină) specializată, cu rol de mesager, purtător al unei informații care determină răspunsurile a priori programate ale celulelor țintă, cînd sînt „recunoscute" și legate de receptorii relativ specifici, avînd ca rezultat un efect(e) biologic celular amplificat.

Activitatea biologică hormonală rezidă în complexul hormon-receptor.

*Receptorul** este o macromoleculă specializată, avînd locuri (situsuri) cu stereospecificitate pentru hormon (fiind situat pe membrana celulară sau în citoplasmă și nucleul celular țintă) care captează***, concentrează și leagă reversibil hormonul și, activat de hormon, transmite mesajul hormonal la sistemul de reglare celular producînd un efect.*

Hormonul constituie un semnal care induce o acțiune în celula țintă. Programul răspunsului la un hormon specific este constituit în celula țintă printr-un proces genetic de diferențiere. Informația există numai atîta vreme cît există și un receptor care să-i descifreze mesajul. Valoarea utilă a informației depinde de receptor, care poate rămîne indiferent sau poate reacționa după cum o cere programul său. Rolul receptorului este deci de a distinge un semnal particular din multitudinea semnalelor (hormonilor și altor molecule) care ajung la celulă, de a prelucra acest semnal și a-l transmite, pentru a se realiza un răspuns celular corespunzător.

Deci, controlul hormonal al celulelor țintă este dependent nu numai de variațiile concentrației plasmatice ale hormonului ci și de modificările cantitative și calitative ale receptorului***.

Originea embriologică a glandelor endocrine. Din ectoderm derivă adenohipofiza, medulosuprarenala, pineala. De origine endoblastică sînt: tiroida, paratiroidele, pancreasul. De origine mezoblastică sînt: corticosuprarenala și gonadele. Din creasta neurală se dezvoltă celulele endocrine care au caracteristici citochimice și funcționale asemănătoare formînd sistemul APUD din care derivă sistemul simpato-medulosuprarenal, celulele endocrine gastrointestinale etc. Tumori derivate din aceste celule distribuite în bronhii, pancreas etc. pot căpăta capacitatea de a secreta hormoni (secreție ectopică de ACTH, STH etc.).

Topografia glandelor endocrine. În organism se remarcă așezarea unor glande grupate, formînd unități funcționale. Exemplu, hipofiza este situată în imediata vecinătate a hipotalamusului, stabilindu-se între ele

---

* Substanțe sintetizate la nivelul unor organe speciale — glande le endocrine —, eliberate în circulație și transportate pe calea sangvină sau limfatică în alte părți ale organismului, a căror activitate este în acest fel modificată; *hormao* = a excita, a stimula.

** Receptorul hormonal sau receptorul (sistemului) endocrin.

*** Hormonofilie sau hormonopexie (Parhon și colab., 1937, 1945).

**** Acțiunea hormonilor variază nu numai în raport cu cantitatea lor ci și cu starea prealabilă a organismului". Este introdusă noțiunea de *rezistență* (exemplu, insulinorezistență) (Parhon și colab., 1937, 1945).

Scanned with OKEN Scanner

o conexiune vasculară directă cu circulaţie în ambele sensuri. Hormonii gastrointestinali şi pancreatici formează de asemenea subunităţi funcţionale.

Intre sistemul endocrin şi sistemul nervos există o strînsă interdependenţă prin evidenta influenţare reciprocă. Celulele nervoase sînt ţintă (conţin receptori pentru hormoni). Anumite celule nervoase specializate sînt ele însele producătoare de hormoni (celulele hipotalamusului secretă hormoni hipofiziotropi, monoamine: acetilcolină, serotonină, catecolamine). În creier sînt secretaţi hormoni cum sînt endorfinele, encefalinele etc.

În acelaşi timp există interdependenţă între sistemul endocrin şi alte structuri neendocrine (ficat, rinichi, ţesut adipos), care intervin în metabolizarea hormonilor prin diferiţii factori (metaboliţi) ce interferează funcţia sistemului endocrin.

Unele glande endocrine depozitează proprii hormoni (tiroida); în altele depozitele sînt reduse (corticosuprarenală, pancreas etc.), sinteza fiind în funcţie de solicitare.

Se poate vorbi de o secreţie bazală şi o secreţie produsă în condiţii de stimulare sau supresie.

Frecvent, în celula secretorie se formează hormoni peptidici cu moleculă mare (prohormoni), inactivi sau cu activitate scăzută, care sînt fragmentaţi în interiorul celulei sau în circulaţie în forme mai simple ce le conferă activitate biologică (de exemplu, GH dimer „big GH" inactiv este transformat în monomer „little GH" activ). Fragmentarea prohormonului este uneori foarte diversă, apărînd mai mulţi hormoni distincţi (de exemplu, β-LPH).

Celula ţintă diferenţiată are înscris în genom întregul program de funcţionare.

Funcţiile sistemului endocrin. Sistemul endocrin este un ansamblu complex (format din mai multe subsisteme) care reglează diferitele funcţii ale organismului, dar nu face decît să accelereze sau să încetinească cinetica reacţiilor celulare deja existente.

Sistemul endocrin funcţionează conform legii generale a sistemului cibernetic (acţie-reacţie), deoarece trebuie să tindă să menţină un echilibru final constant (oscilant între anumite limite), adică să asigure homeostazia, permiţînd organismului *adaptarea* la variaţiile care-i sînt impuse din exterior sau din interior. Menţinerea *homeostaziei* presupune reglarea unor enzime, cofactori, electroliţi ş.a. care realizează un mediu optim pentru mecanismele biochimice ale organismului.

Hormonii intervin în reglarea anumitor funcţii eşalonat, în raport cu urgenţa. În starea de hipoglicemie intervin întîi catecolaminele (efecte rapide) şi ulterior cortizolul, GH (efecte tardive). Structurile endocrine specializate contribuie la procesele reproducerii (gametogeneza, fertilizarea, nutriţia fătului), răspunsul organismului la solicitările de urgenţă (stres produs de infecţii, traumatisme, variaţii de temperatură etc.).

HORMONII

Clasificarea hormonilor. Se poate face după structura chimică:

1. peptide (incluzînd şi glicoproteinele) sintetizate de glande de origine ectodermală şi endodermală;

Scanned with OKEN Scanner

2. steroizi sintetizaţi de glande de origine mezoblastică;

3. monoamine;

4. prostaglandine — clasă separată derivată din lipide cu unele caractere de hormoni (hormoni tisulari).

Hormonii cu structuri asemănătoare, în general, au acţiuni asemănătoare (sau acţiuni încrucişate). Ei pot fi grupaţi în familii de hormoni (exemplu, familia hormonilor de creştere, familia hormonilor gonadotropi — FSH, LH, gonadotrofina corionică).

Există corespondenţă între structura chimică şi acţiunea unui hormon, însă acest paralelism nu este absolut (dietilstilbestrolul sintetizat artificial, cu structură chimică complet diferită de a estradiolului, are acţiune de tip estrogenic).

Mulţi hormoni naturali au fost sintetizaţi, creîndu-se o multitudine de structuri puţin diferite sau foarte diferite comparativ cu hormonul original (analogi). Au fost sintetizaţi analogi ai hormonilor naturali cu acţiune *agonistă (agonişti),* posedînd o gamă largă de activitate, de la foarte slabă la sute de ori mai puternică (de exemplu, analogi ai releasing hormonilor gonadotropi). Alteori, analogii unor hormoni sînt *antagonişti,* de asemenea cu o gamă de activitate foarte largă.

Prin fragmentarea ACTH (separarea secvenţei aminoacizilor 4—10) s-a obţinut un hormon avînd o puternică acţiune asupra sistemului nervos, influenţînd favorabil memoria.

Hormonii peptidici au *specificitate de specie* în grade diferite (foarte evident la GH, mai puţin la ACTH). Au de asemenea *specificitate imunologică:* administraţi la un animal din altă specie determină producerea de anticorpi-antihormon.

Transportul hormonilor. Hormonii steroizi circulă în sînge sau în lichidul interstiţial *legaţi* de o proteină specifică; 5% circulă *liberi* (nelegaţi). Raportul între fracţiunea legată şi liberă tinde să fie constant. Exemplu: cortizolul, progesteronul şi aldosteronul sînt transportaţi de globulina de legare a cortizolului (CBG). Androgenii şi estrogenii sînt legaţi de alt tip de globulină, SSBG. Legarea hormonilor circulanţi este reversibilă şi reprezintă o formă de depozitare a hormonilor şi un mijloc de reglare a sistemului endocrin. Numai hormonii liberi traversează membrana celulelor ţintă pentru a fi legaţi de receptor.

Hormonii peptidici (hidrosolubili), cum sînt hormonii hipofizari, insulina ş.a., nu circulă legaţi de proteine. Unii hormoni se găsesc sub forma unor molecule mai mari (prohormoni) care se scindează şi se transformă în molecule mai mici — hormoni activi la nivel celular. Hormonul paratiroidian este clivat în circulaţie în două fragmente din care numai una, cea purtătoare de amino-terminal, are activitate biologică semnificativă.

Nivelul plasmatic al hormonilor este rezultatul unor factori multipli printre care rata secreţiei, utilizarea, metabolizarea, excreţia. Concentraţiile plasmatice pot fluctua rapid cu variaţii semnificative.

Hormonii au o rată de înjumătăţire diferită: foarte scurtă sau mai lungă, corelată cu metabolizarea, eliminarea sau legarea de proteinele plasmatice (tabelul 1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Rata de înjumătățire a unor hormoni

Hormon	Legarea de proteinele plasmatice	Rata de înjumătățire
Epinefrină	nu	1 min
Hormoni proteici	nu	
ACTH		5—6 min
GH		20 min
Gonadotropi		60 min
Hormoni steroizi	da	
Testosteron		10 min
Cortizol		80 min
Tiroxină	da	7 zile

În celula țintă unii hormoni sînt transformați în alte forme mai active (exemplu, testosteronul în dihidrotestosteron). Alți hormoni sînt convertiți în hormoni complet diferiți (exemplu, androgenii sînt transformați în estrogeni — aromatizare), în țesutul gras, în hipotalamus. În creier pot apărea forme hibride catecol-estrogeni, avînd ambele părți cu proprietăți diferite. Metabolizarea hormonală, conjugarea (sulfo- și glicuronoconjugarea) se realizează predominant la nivelul ficatului, rinichiului. Sub această formă, dar și intacți, sînt eliminați în urină și bilă.

Metabolizarea hormonilor în țesuturile neendocrine, prin schimbarea balanței hormonale, intervine în mecanismul de reglare.

RECEPTORUL HORMONAL

Rolul fundamental al receptorilor constă în recunoașterea hormonului specific dintre toate celelalte substanțe la care celula este expusă; procesul de recunoaștere este realizat prin legarea hormonului la receptor și inițierea (activarea) seriei de fenomene biochimice prin care semnalul hormonal determină acțiunea lui.

Concentrația extrem de scăzută (aprox. 10^{-10} M) a hormonilor pituitari, în circulație, în prezența unui exces de un milion de ori de alte proteine, necesită ca receptorii celulei țintă să posede înaltă *specificitate* (pentru a recunoaște hormonul) și înaltă *afinitate* (pentru a lega hormonul).

Receptorul este format dintr-un loc *(situs)* receptor, un mecanism de cuplare și un loc executiv.

CLASIFICAREA RECEPTORILOR

Deși receptorii pentru diferite categorii de hormoni au proprietăți funcționale similare, ei manifestă diferențe marcante în localizarea celulară și transportul intracelular. Ei pot fi clasificați după solubilitatea hormonilor cu care reacționează. Hormonii solubili în lipide traversează membrana celulară; hormonii hidrosolubili nu traversează membrana celulară.

Scanned with OKEN Scanner

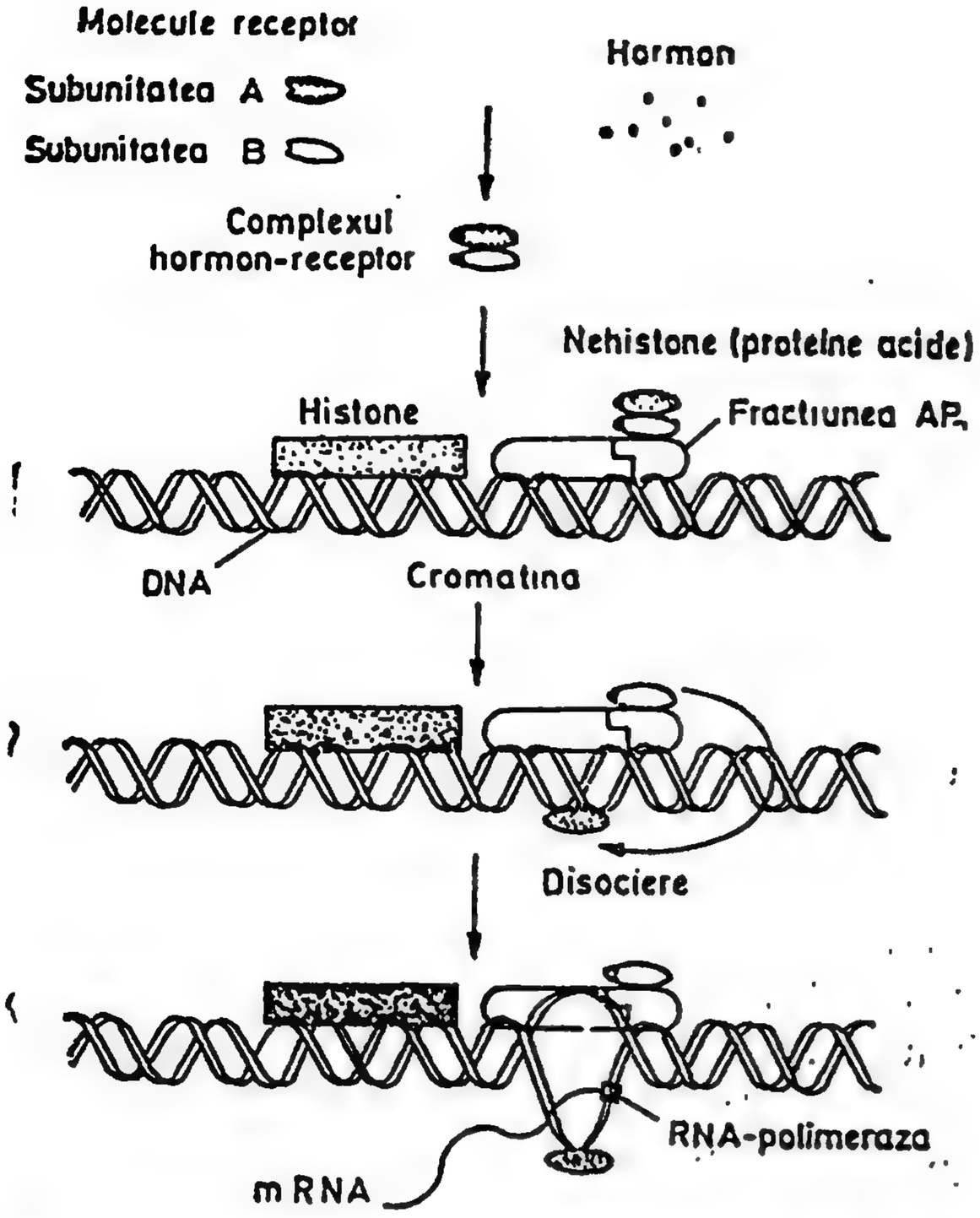


Fig. 1. Schema mecanismului activării genei prin interacţiunea progesteron-receptor (după O'Malley şi Schrader, 1976).

I. Receptorii hormonilor liposolubili: steroizi, 1,25 — $(OH)_2$ vit. D_3 şi iodotironine. Hormonii traversează membrana lipidoprotidică a celulei ţintă şi interacţionează iniţial cu componentele proteinei (receptor) intracelulare. Receptorul specific este un component citoplasmatic solubil. Complexul format *hormon-receptor*, după una sau mai multe transformări, se deplasează în nucleu. Prin intermediul receptorului activat, reglează unul sau mai multe componente ale expresiei genei, acţionînd asupra DNA şi RNA.

Forma funcţională a receptorului hormonului steroid este un dimer. Receptorul este format din două subunităţi A şi B distincte (fig. 1 şi 2). Activitatea dimerului începe după asocierea cu hormonul steroid (S). Transferat în nucleu se produce o atracţie a subunităţilor de către DNA la unele *locuri acceptoare*, regiuni ale cromatinei, conţinînd subclase de *proteine acide* (cromozomiale), ce facilitează reacţia subunităţilor A cu DNA. Subunita-

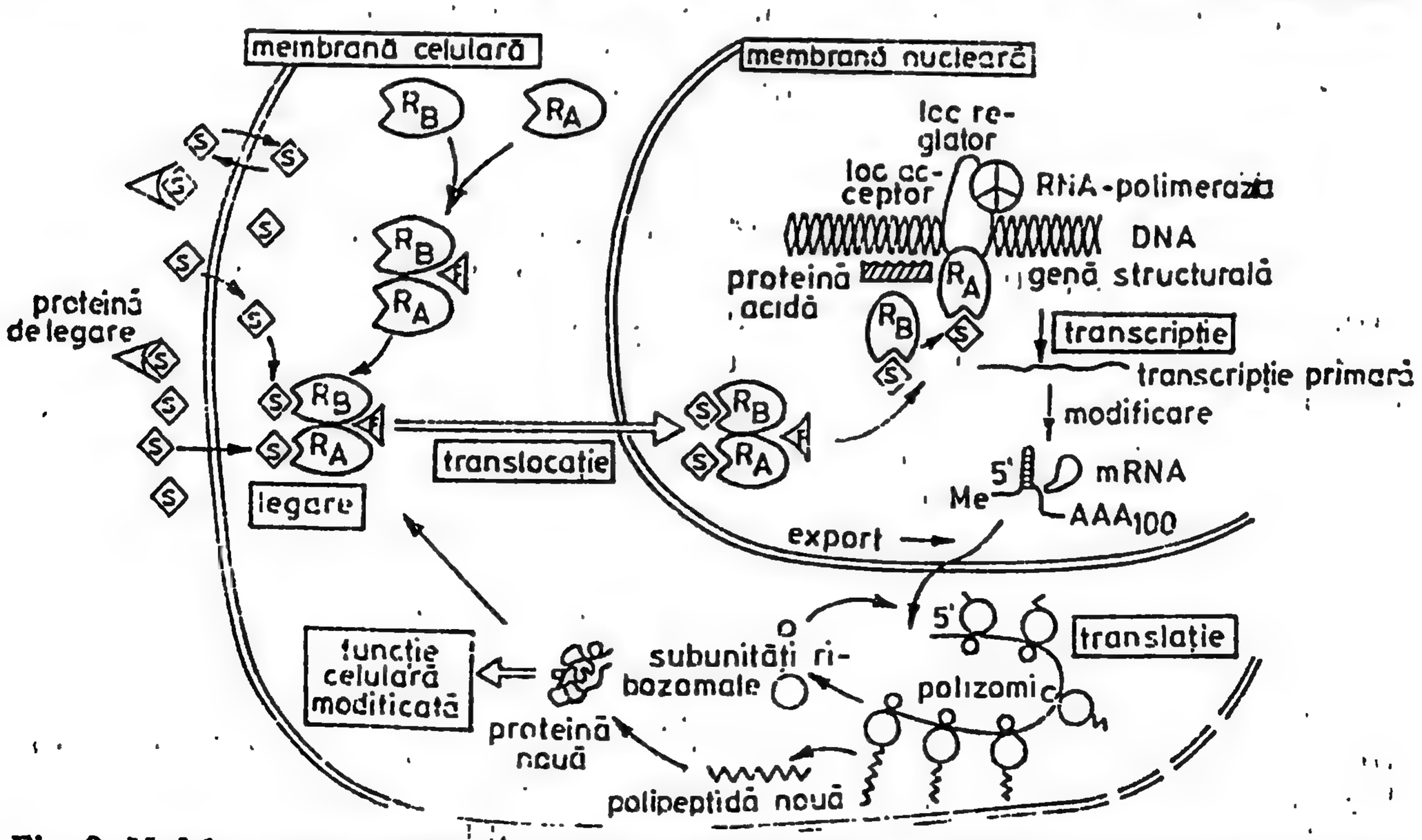


Fig. 2 Model privind efectele hormonului steroid asupra expresiei genei (după Buller şi colab., 1976).

Scanned with OKEN Scanner

tea A cu reactivitate ridicată, localizată pe gena reglată, stimulează sinteza RNA-polimerazei, care inițiază transcrierea mRNA. Rolul subunității B ar fi de a procura specificitatea hormonului pentru acțiunea subunității A la nivelul DNA. Prin acest mecanism, în celula țintă poate avea loc reglarea genei specifice de către un anumit hormon în fața a mai multe mii de gene active neafectate de semnal (O'Malley, 1971; Schrader și colab., 1980). mRNA transcris induce, la rîndul său, translația unei proteine noi. Sub influența receptorului activat de hormon, fiecare celulă sintetizează un mic număr de proteine diferite, care reprezintă o mică fracțiune a repertoriului potențial al DNA.

II. Receptorii hormonilor hidrosolubili sînt situați în membrana celulară și sînt constituiți din trei componente (constituite predominant din proteine): receptorul specific, proteina reglatoare și componentul catalitic (adenilat-ciclaza). Cele trei componente sînt modulare și realizează o unitate funcțională, numită *sistemul adenilat-ciclază* (fig. 3).

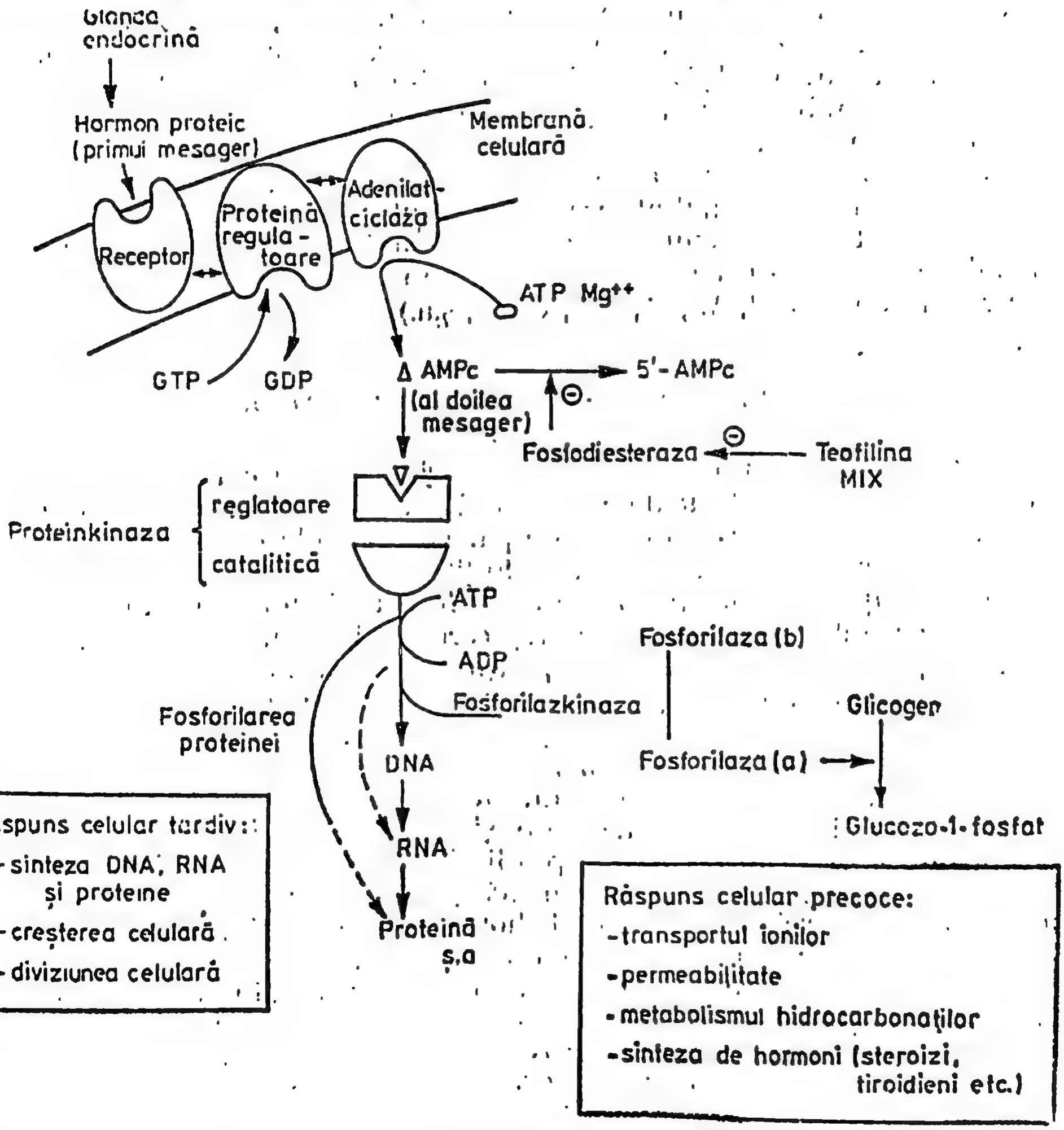


Fig. 3. Interacțiunea dintre hormonii hidrosolubili (proteici și catecolamine) și receptorul membranal (după Villee și Dethier, 1971; Catt și Dufau, 1978; Baxer și Funder, 1979).

Receptorul, situat în faţa externă a membranei celulare, prezintă locul de legare al hormonului. Interacţiunea este reversibilă şi hormono-specifică.

Componentul care cuplează (proteina reglatoare) conferă componentului catalitic (adenilat-ciclază) abilitatea de a folosi ATP în prezenţa Mg^{++}.

Componentul catalitic (adenilat-ciclaza) efectuează conversia ATP în AMPc.

Alăturat sistemului adenilat-ciclază există sistemul guanozin-ciclaza, care transformă GMP în cGMP. Acest control dualist asigură o mai fină şi eficientă reglare.

În etapa postreceptor. AMPc influenţează unul sau mai multe sisteme în interiorul celulei, ducînd în ultimă instanţă la răspunsul fiziologic atribuit acţiunii hormonale (v. fig. 3). Astfel, AMPc rezultat este un activator al unor enzime, cum este proteinkinaza, care transferă grupul fosfat de la ATP la a treia enzimă fosforilazkinaza şi o activează, aşa încît poate converti o formă de enzimă inactivă, fosforilaza *b* într-o formă activă, fosforilaza *a*. Ultima catalizează clivarea glicogenului, din care rezultă glucozo-1-fosfat (deci un efect metabolic). Răspunsul este amplificat de mii de ori, astfel că la un semnal relativ neînsemnat efectul este foarte mare.

Acest mecanism poate influenţa sinteza DNA, RNA şi sinteza de proteine, avînd ca rezultat creşterea celulară, diviziunea celulară etc.

Sensibilitatea sistemului adenilat-ciclază-cAMP-proteinkinazei este modulată de variaţi activatori şi inhibitori endogeni, ca de exemplu, săruri sau ioni (NaCl, Mg^{++}, Li^{+}, Ca^{++}, ş.a.).

CARACTERISTICI ALE RECEPTORILOR

Biosinteza receptorului se face în ribozomi şi părţile componente sînt transportate la locurile de asamblare, fiind inserate în membrana celulară preexistentă sau în diferite părţi ale citoplasmei şi nucleului.

Degradarea receptorului se face în lizozomi.

Distribuţia topografică a receptorilor: unii sînt larg dispersaţi în celulele organismului (de exemplu, receptorii insulinici, ai hormonilor tiroidieni, ai somatotropului etc.), alţii sînt concentraţi predominant în anumite organe (de exemplu, cei estrogenici în uter, vagin, glandă mamară).

Sînt necesare cîteva precizări:

Specificitatea receptorului nu este absolută ci *relativă*. Orice ligand* al receptorului poate să-l activeze şi să producă un efect. Exemplu, anticorpii care se fixează pe receptorii TSH ai celulei tiroidiene mimează efectele TSH; alteori anticorpii antireceptor blochează activarea acestuia, împiedicînd exercitarea efectului hormonal (exemplu, anticorpii anti-receptori insulinici anihilează activitatea insulinică).

Pentru exercitarea acţiunii maxime a hormonului nu este necesar ca toate locurile (situsurile) receptoare să fie ocupate; rămîn liberi o serie de receptori numiţi *„receptori de rezervă"*, ce sînt folosiţi alternant.

Eficienţa interacţiunii unui hormon cu receptorul apare numai pentru anumiţi hormoni cu o *„activitate intrinsecă"*. Această activitate este

---

* Substanţă care leagă un receptor.

Scanned with OKEN Scanner

invers proporţională cu numărul de receptori care trebuie să fie ocupaţi, pentru a produce un anumit stimul şi deci, un răspuns al celulei. Substanţele hormonale sau nehormonale care leagă receptorul specific al unui hormon şi îl activează sînt considerate *agonişti*. Dacă se ia arbitrar activitatea intrinsecă a unui hormon natural 100%, atunci agoniştii care au activitate intrinsecă mai mică de 100% sînt *agonişti parţiali;* mai mare de 100% sînt *superagonişti*. Substanţele hormonale sau nehormonale care leagă receptorul dar nu-l activează (activitate intrinsecă zero) sînt numiţi *antagonişti*. Cînd doi hormoni au o afinitate asemănătoare pentru un receptor, dar activităţi intrinseci diferite se manifestă *antagonismul competitiv* (exemplu, dihidrotestosteronul are afinitate pentru proteina receptoare androgenică citoplasmatică, ciproteronul are de asemenea afinităţi, dar nu are activitate intrinsecă androgenică; ocupînd receptorul dihidrotestosteronului, suprimă efectul hormonului activ).

REGLAREA RECEPTORILOR

Afinitatea şi concentraţia receptorului rezultantă a raportului sinteză/degradare se modifică în raport cu biologia celulei. Reglarea receptorului este importantă în ceea ce priveşte sensibilitatea celulară la hormon şi este afectată de factori genetici, starea de diferenţiere a celulei şi ciclul celular, factori endocrinometabolici etc.

Factorii genetici sînt evidenţi, deoarece proteinele receptoare, ca orice alte proteine, sînt sintetizate printr-o programare înscrisă în genom. Orice reprogramare a celulei poate determina modificări majore în concentraţia şi funcţia receptorilor. Aberaţii ale sistemului de codificare determină anomalii severe în geneza receptorului (exemplu, absenţa receptorului androgenic în sindromul testicululuí feminizant).

Hormonii pot produce creşterea receptorului (numărul locurilor de legare) şi afinităţi, determinînd *hipersensibilizare* („up regulation") (exemplu, hormonii androgeni determină sinteza propriului receptor — receptorului homolog) sau scăderea receptorului şi afinităţii, determinînd *hiposensibilizare („down regulation")* (exemplu, insulina determină scăderea sintezei propriului receptor — receptorului homolog).

Un hormon poate determina creşterea unui receptor heterolog (estrogenii stimulează receptorul progesteronic, iar progesteronul inhibă receptorul estrogenic).

Receptorul estrogenic şi progesteronic se modifică în timpul ciclului menstrual.

Receptorul poate fi modificat prin influenţa unor hormoni într-un anumit moment critic în viaţa embriofetală, modificare ce persistă în perioada postnatală.

Se modifică în raport cu factorii fizico-chimici, *p*H, concentraţie ionică etc.

Relaţiile dintre hormoni, asupra receptorului, pot fi de tip aditiv, antagonic, permisiv.

Menţinerea *homeostaziei* are la bază un mecanism de *autoreglare cibernetică* care cuprinde prelucrări complexe de informaţii şi decizii. Fluxul de informaţii poate fi bidirecţional: celula endocrină influenţează celula ţintă care, la rîndul ei, acţionează asupra celulei endocrine prin

Scanned with OKEN Scanner

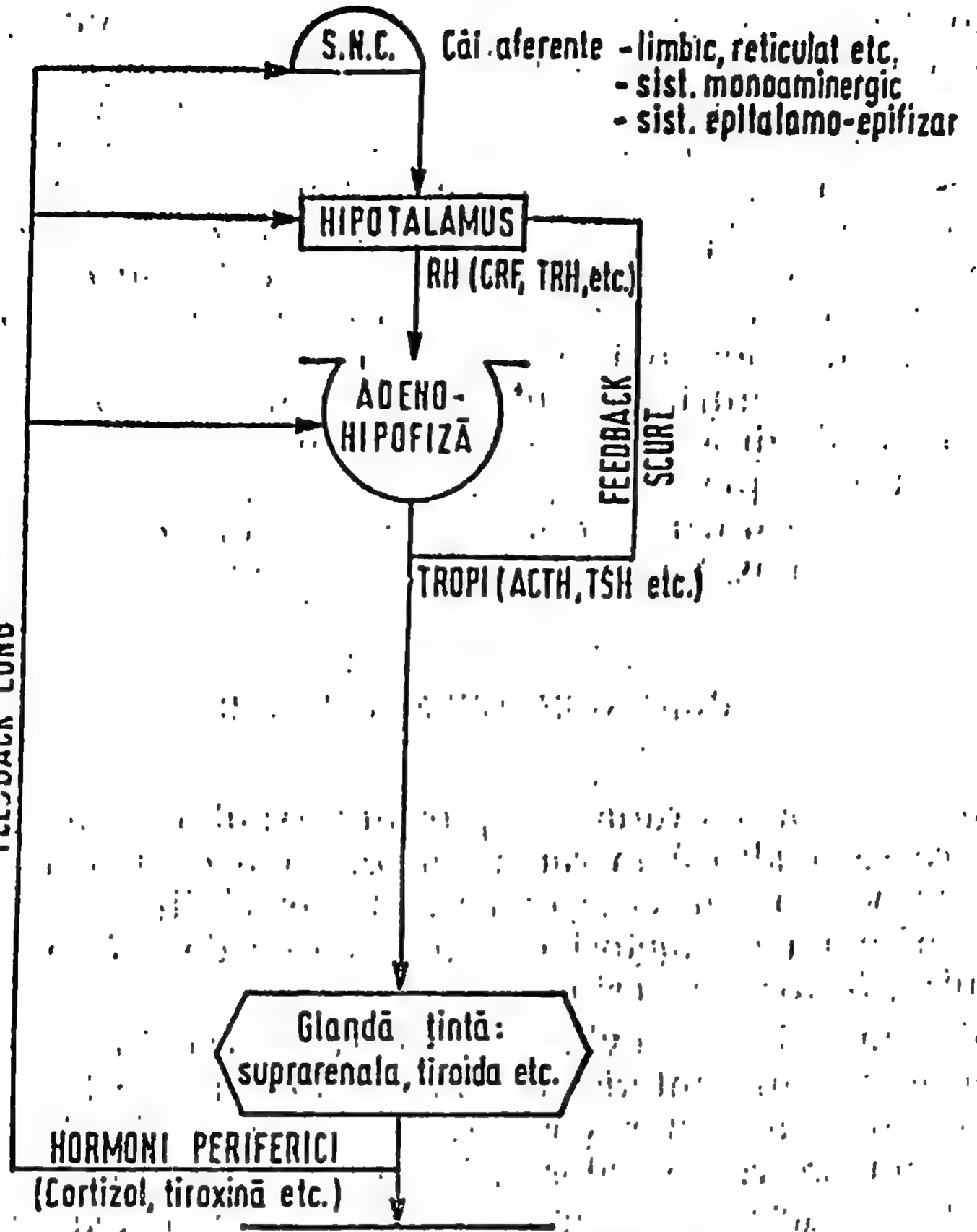


Fig. 4. Reglarea sistemului hipotalamo-hipofizar.

mecanism feedback. Feedbackul poate fi pozitiv, cînd stimulează secreţia celulei endocrine şi negativ, cînd inhibă această secreţie. Aplicat la mecanismele centrale de reglare (hipotalamus, hipofiză, glandă ţintă, organ), feedbackul poate fi lung, scurt şi ultrascurt (fig. 4). În glanda (celula) endocrină de origine a hormonilor şi în alte glande (celule) corelate în sistem, există receptori specializaţi care „recunosc" unul sau mai mulţi produşi ai celulelor ţintă (hormoni sau metaboliţi). Prin acest mecanism celula ţintă informează celula endocrină de origine că a primit şi a executat mesajul.

Secreţia unui hormon poate fi influenţată de însăşi concentraţia hormonului respectiv (administrarea de insulină scade secreţia acestui hormon), dar şi de modificarea metabolismului reglat (hiperglicemia stimulează secreţia de insulină şi hipoglicemia o scade). Situaţia este inversă pentru glucagon, hormon antagonist hiperglicemiant.

În concluzie, organismul nu are nevoie de un control exterior ci se autocontrolează. Acest mecanism este superior, pentru că este independent, posedă maximă precizie şi capacitate adaptativă biologică. O serie de factori din afara sistemului îl pot influenţa, *factori de perturbaţie;* ei pun sistemul în stare de oscilaţie şi dezechilibru. (Sistemul endocrin tinde însă să realizeze stabilitate.) În biologie nu poate fi concepută o

rigiditate absolută, organismul este deschis, energia intră și iese, ducînd la instabilitate și conferind o fragilitate a sistemului.

Secreția hormonilor este fluctuantă, cu variații la intervale foarte scurte de timp (secunde, minute). La foarte mulți hormoni s-au evidențiat *bioritmuri* circadiene, lunare, sezoniere. Aceste ritmuri au o evidentă semnificație biologică și importante implicații fiziopatologice, clinice, terapeutice etc.

Dereglarea funcției normale a sistemului endocrin se poate realiza la orice nivel. Astfel se pot distinge tulburări în sinteza, stocarea și eliberarea hormonilor din celula endocrină, tulburări ale mecanismului de transport, ale receptorului.

Scanned with OKEN Scanner

NEUROENDOCRINOLOGIE

M. COCULESCU

Studiul legăturii directe dintre cele două sisteme de coordonare a organismului, sistemul nervos şi sistemul endocrin, este obiectul neuroendocrinologiei.

NEURONUL

NEUROSECREŢIA

Orice neuron are capacitatea de a sintetiza şi elibera substanţe biologic active, care acţionează pe receptori specifici, proces numit *neurosecreţie*. Produsele de neurosecreţie sînt de trei tipuri: *neurohormoni*, *neurotransmiţători* şi *produşi neurocrini* de tipul *ciberninelor* (neuromodulatori).

Neurocrinia este o noţiune analoagă cu cea de secreţie paracrină şi indică o capacitate a neuronului de a produce substanţe care acţionează asupra celulelor vecine prin spaţiul interstiţial, fără a fi eliberate în sinapsă sau in circulaţia sangvină.

Dintre procesele de neurosecreţie numai sinteza neurotransmiţătorilor (a mediatorilor chimici sinaptici) este prezentă în toţi neuronii; sinteza neurohormonilor şi a ciberninelor apare ca o caracteristică suplimentară a unor neuroni la care s-au păstrat proprietăţi filogenetic mai vechi.

In evoluţia filogenetică apare întîi funcţia paracrină a neuronului, adică neurocrinia substanţelor care acţionează prin spaţiul interstiţial asupra celulelor din jur (nervoase sau de altă natură); apoi spre funcţia neuroendocrină a neuronului, respectiv producţia neurohormonilor care acţionează pe receptori celulari specifici la care sînt transportaţi prin circulaţia sangvină; în final apare funcţia de neurotransmisie, adică producţia de mediatori chimici care acţionează pe receptori specifici localizaţi în sinapsa interneuronală sau neurotisulară (fig. 5). Aceeaşi substanţă chimică poate juca cele trei roluri: de cibernină, de neurohormon sau de neurotransmiţător (de exemplu, somatostatina), dar ca regulă, în condiţii fiziologice pare a avea numai unele dintre aceste funcţii.

Glandele endocrine sînt controlate de sistemul nervos prin neurohormoni, deci diferit faţă de glandele exocrine. Acestea din urmă (îm-

Scanned with OKEN Scanner

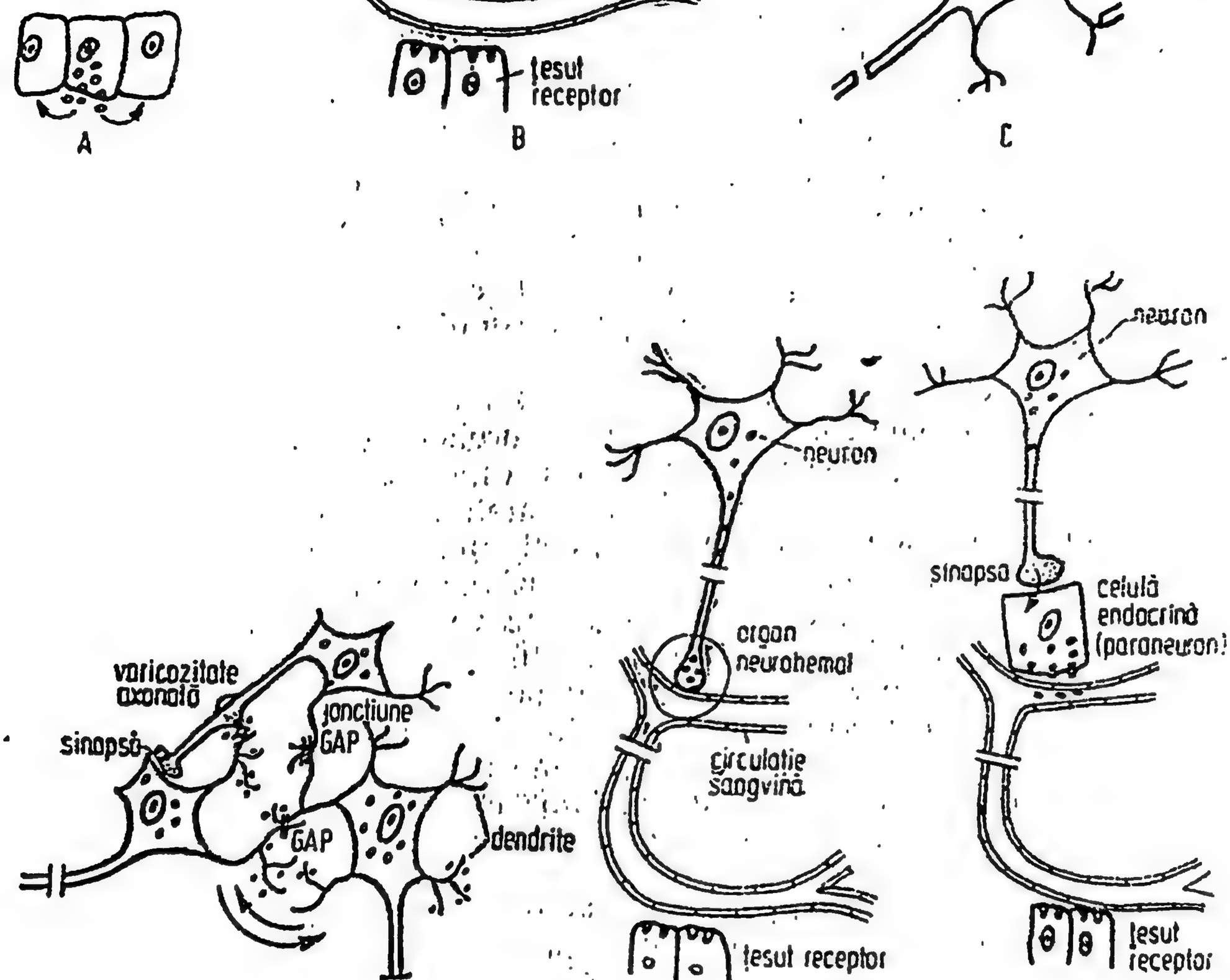


Fig. 5. Neurosecreția în raport cu secreția endocrină și paracrină:

A — secreția paracrină: substanțe biologic active produse de o celulă (numite hormoni locali sau antacoizi) acționează în spațiu interstițial pe receptorii celulelor învecinate (de exemplu, histamina produsă de mastocite, serotonina produsă de celulele enterocromafine); *B — secreția endocrină:* hormonii produși de o celulă glandulară sînt transportați prin circulația sangvină și acționează la distanță pe un țesut receptor (de exemplu, hormonul de creștere adenohipofizar acționează asupra condrocitului); *C — neurosecreția mediatorilor chimici; neurotransmițătorii* sînt produși de neuron și acționează strict localizat la nivelul sinapselor interneuronale sau al joncțiunilor specializate neurotisulare și realizează neurotransmisia (de exemplu, acetilcolina produsă în neuronul motor medular este eliberată în placa motorie a fibrei musculare); *D — neurocrinia:* neurosecreția cibernicelor exprimă funcția paracrină a neuronului. Cibernicele sînt substanțe biologic active produse de neuron și eliberate la nivelul dendritelor sau pe traiectul axonilor, extrasinaptic, pentru a acționa în interstițiu asupra neuronilor vecini; *E — neurosecreția hormonală: neurohormonii* sînt produși de neuron, eliberați în organele neurohemale și transportați prin circulația sangvină la țesutul receptor care poate fi endocrin sau neendocrin. Neurohormonii realizează controlul neuroendocrin tipic (de exemplu, vasopresina produsă de neuronii hipotalamici este eliberată în circulație (atît la nivelul eminenței mediane a hipotalamusului cît și în neurohipofiză) și produce efecte de eliberare a ACTH-ului la nivelul hipofizei și efect antidiuretic la nivelul rinichiului; *F — sisteme neuroendocrine atipice (neurosecretomotorii):* controlul secreției hormonale nu este realizat de neurohormoni ci de către neurotransmițătorii fibrelor nervoase care inervează direct o glandă endocrină. Celulele endocrine care nu astfel de control sînt, de regulă, paraneuroni (de exemplu, pinealocitele glandei pineale secretă melatonina sub controlul direct al norepinefrinei din fibrele nervoase simpatice care o inervează, iar feocromocitul glandei medulosuprarenale secretă catecolamine sub controlul direct al acetilcolinei din fibrele nervoase vegetative) (schemă M. Coculescu).

Scanned with OKEN Scanner

preună cu unele excepţii endocrine pe care le vom menţiona ulterior) au o inervaţie cu rol neurosecretomotor: adică nervul eliberează un neurotransmiţător (mediator chimic) care declanşează secreţia glandulară. Majoritatea glandelor endocrine nu au inervaţie neurosecretomotorie, ele fiind reglate pe cale umorală de către sistemul nervos prin neurohormoni sau substanţe similare produse de celule derivate din sistemul nervos.

Transformarea informaţiei nervoase (electrice) în controlul hormonal (chimic) al funcţiilor se numeşte proces de *traducere neuroendocrină.* Invers, hormonii (şi neurohormonii) modulează la rîndul lor funcţiile cerebrale.

Neurohormonii sînt substanţe cu rol endocrin produse de celulele nervoase. Aceste celule au toate caracteristicile morfologice (axoni, dendrite, granulaţii Nissl etc.) şi funcţionale (potenţiale electrice de acţiune, sinapse aferente axodendritice cu mediatori chimici) ale neuronilor, şi în plus sintetizează substanţe pe care le eliberează direct în circulaţia sangvină (prin joncţiuni asinaptice neurohemale) pentru a acţiona la distanţă pe receptori tisulari specifici. Organele la nivelul cărora neurohormonii trec din axoni în vasele sangvine se numesc *organe neurohemale.* De exemplu, eminenţa mediană a hipotalamusului şi lobul posterior al hipofizei.

Natura chimică a neurohormonilor este peptidică şi aminică (dopamina, norepinefrina); nu există neurohormoni cu structură steroidă. Biosinteza are loc în pericarion şi este codificată genetic în DNA. In cazul neurohormonilor peptidici se sintetizează iniţial o moleculă mai mare, un prohormon, în reticulul endoplasmatic şi veziculele aparatului Golgi. Proneurohormonul va fi clivat enzimatic pînă la moleculele neurohormonilor finali, proces care are loc în veziculele de depozit, în timp ce acestea sînt transportate printr-un flux axoplasmatic centrifug către terminaţiile dilatate axonale unde sînt depozitate. Eliberarea în circulaţia sangvină are loc printr-un proces de exocitoză declanşat de un stimul nervos care depolarizează axonul şi pune în funcţie o pompă de calciu, se pare prin intermediul unui mediator chimic sau/şi a unei proteine numită calmodulina. Membrana veziculei exocitate va fi reciclată, reutilizată.

Rolurile fiziologice principale ale neurohormonilor sînt în controlul secreţiei glandelor endocrine şi în procesele adaptative de importanţă vitală pentru organism (exemplu, adaptarea cardiovasculară şi metabolică la stres este dirijată de catecolamine, inclusiv reacţia comportamentală de furie-atac sau frică-fugă; echilibrul hidric este asigurat de vasopresină, expulsia fătului de oxitocină). Receptorii tisulari ai neurohormonilor sînt localizaţi pe membrana celulară, iar activarea lor determină eliberarea unui mesager intracelular de ordinul doi, care pentru unii neurohormoni, cum sînt vasopresina şi norepinefrina, sînt Ca şi AMP ciclic. Reglarea acţiunii neurohormonilor depinde de conexiunile nervoase ale neuronului neurosecretor, dar şi de un control umoral prin factori fiziochimici cum sînt presiunea osmotică, glicemia, sau prin hormonii care închid feedbackul atît pe neuronii secretori sau mai probabil, pe neuronii receptori conectaţi cu primii, cît şi pe celulele receptoare din ţesuturile periferice (fig. 6).

Caracteristicile controlului neuroendocrin exercitat de neurohormoni sînt: caracterul generalizat (datorită transportului prin circulaţia sangvină), rapid (datorită eliberării de către influxul nervos) şi anticipativ

Scanned with OKEN Scanner

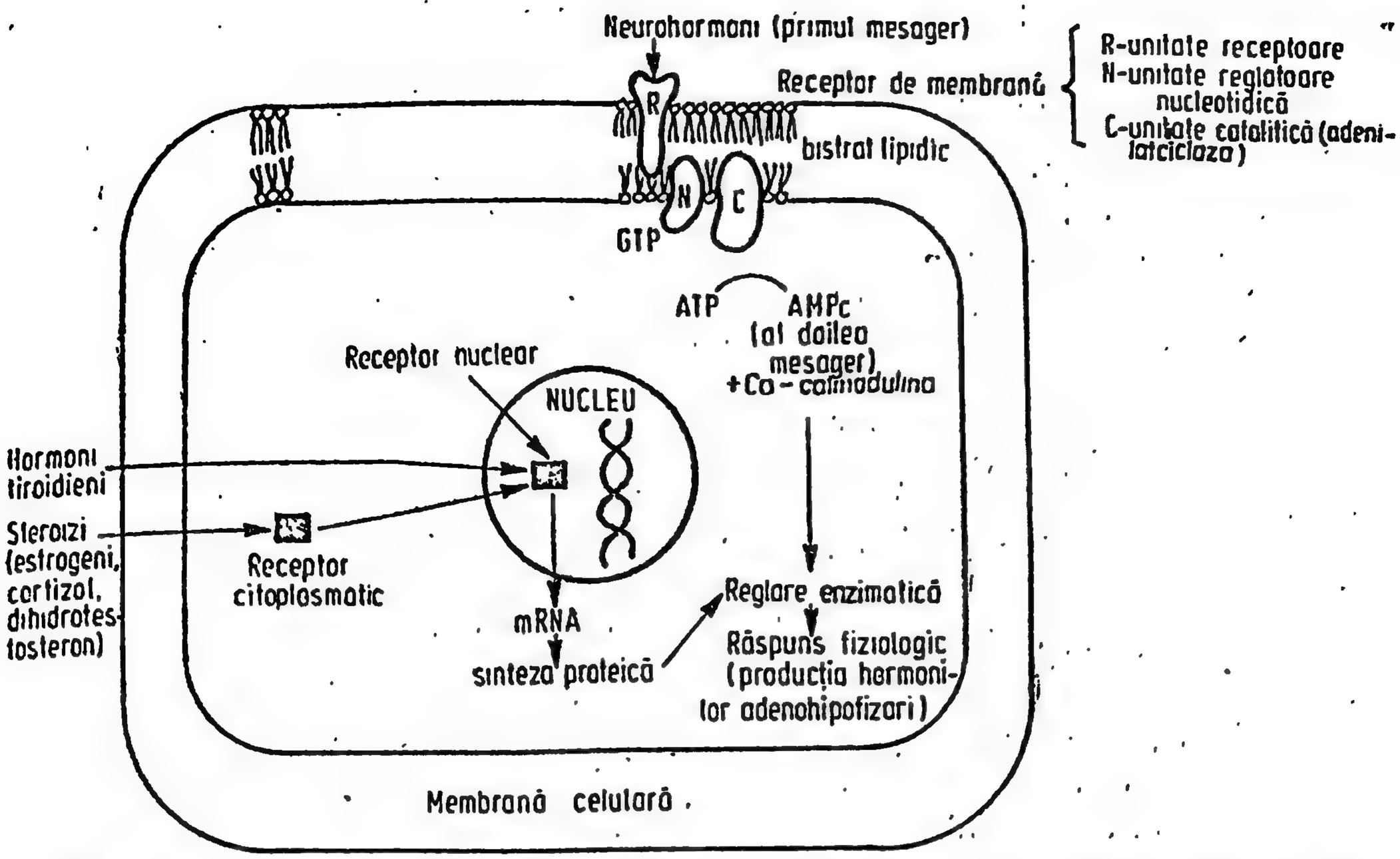


Fig. 6. Mecanismul acţiunii neurohormonilor hipotalamici ca traductori neuroendocrini asupra celulei din hipofiza anterioară (modificat după J. Martin, S. Reichlin, G. Brown, 1978).

(datorită legăturii cu sistemul nervos central şi activitatea nervoasă superioară).

Funcţia endocrină a neuronilor a fost semnalată la mamifere pentru prima dată de soţii Ernst şi Berta Scharrer (1940) pentru neuronii nucleilor hipotalamici.

Neurotransmiţătorii sînt mediatorii chimici care transmit informaţia nervoasă la nivelul sinapselor interneuronale sau al joncţiunilor pseudosinaptice neurotisulare, şi sînt inactivaţi local enzimatic sau prin recaptare în terminaţiile nervoase presinaptice. Natura chimică este, în principal, monoaminică; norepinefrina, acetilcolina, dopamina, serotonina. Sînt argumente pentru existenţa unor mediatori chimici cu structură diferită: respectiv, aminoacizi (glutamina, glicina), acidul gamma-aminobutiric, purine (adenozintrifosfatul). Se discută de asemenea existenţa unor mediatori chimici peptidici: substanţa P, somatostatina, VIP, dar mai probabil aceştia din urmă sînt neuromodulatori de tip cibernine.

Biosinteza neurotransmiţătorilor are loc atît în pericarion cît şi în terminaţiile axodendritice, iar veziculele cu neurotransmiţători, de dimensiuni mai mici decît veziculele cu neurohormoni, se acumulează în sinaptozomi şi în dilataţii axonale cu rol de varicozităţi secretorii intraaxonale. Se cunosc în detaliu etapele sintezei pentru mediatorii chimici catecolaminici, pentru serotonină şi acetilcolină, etape care sînt identice pentru neurohormonii respectivi. Deci, aceeaşi substanţă produsă de neuron poate avea două funcţii diferite: de neurotransmiţător, dacă este eliberată în sinapsă (cu timp de acţiune şi inactivare rapidă) şi de neurohormon, dacă este eliberată în circulaţie (în cantitate suficient de mare

Scanned with OKEN Scanner

pentru a putea ajunge fără inactivare la receptori aflați la mare distanță).

Receptorii neurotransmițătorilor sînt pe membrana postsinaptică, lîngă locul lor de eliberare. Reglarea sintezei și a eliberării neurotransmițătorilor depind în mod esențial de influxul nervos, factorii umorali putînd acționa ca modulatori pe receptorii neuronali postsinaptici, dar și direct pe butonii sinaptici.

Caracteristicile controlului nervos (prin neurotransmițători) sînt: controlul anatomic localizat la nivelul terminațiilor nervoase, extrem de rapid (propagare electrică a potențialului de acțiune), anticipativ (prin conexiunile nervoase superioare).

Neurofiziologia modernă a completat concepția clasică despre neuron, conform căreia acesta transmite informație rapid (milisecunde) prin potențiale de acțiune de înalt voltaj (10—100 mV) în direcție centrifugă pericarion-axon spre zona receptoare dendrită-pericarionică a altui neuron cu ajutorul unui mediator chimic unic, eliberat în cantități discrete la toate terminațiile axonale. În prezent se știe că influxul nervos poate circula și antidromic, că același neuron poate avea mai mulți mediatori chimici, la nivelul diferiților sinaptozomi, că la nivelul dendritelor există interconexiuni morfofuncționale complexe, ca și joncțiuni nesinaptice, electrotonice, de tip GAP, care permit o modulare a informației nervoase prin procese electrice de voltaj scăzut (cîțiva mV); aceste procese se propagă lent (în secunde nu milisecunde), pe distanțe scurte (de microni, nu de milimetri sau centimetri) și, deși nu determină potențiale de acțiune, modulează informația nervoasă, deoarece sincronizează activitatea unui complex de neuroni și le modifică pragul de acțiune. Este foarte probabil că la acest nivel se exercită rolul modulator local al proceselor neurocrine (paracrine) al ciberninelor.

Neurocrinia ciberninelor este capacitatea neuronilor de a produce neuropeptide care acționează local, pe celulele nervoase vecine, fără a fi eliberate în sinapse și fără a trece în circulație (de exemplu, substanța P, neurotensina, VIP, somatostatina). Aceste neuropeptide, care astfel eliberate nu sînt nici neurotransmițători, nici neurohormoni, au un rol modulator local al informației nervoase și au fost numite de Roger Guillemin „cybernines". Structura chimică este de peptide și au fost identificate în numeroase zone hipotalamice și extrahipotalamice din sistemul nervos central și periferic, multe dintre ele regăsindu-se ca hormoni gastrointestinali sau ca hormoni locali (cu funcție paracrină) la nivelul pancreasului și intestinului (tabel 2).

Biosinteza are loc în pericarion, genele pentru unele molecule precursoare fiind deja identificate (pentru proopiomelanocortină și pentru prehormonul encefalinei). Eliberarea are loc probabil la nivelul dendritelor, zonă neuronală cunoscută pentru existența transportului de metaboliți și enzime de tip adenozină, aminoacizi, glucide acetilcolinesterază. În nervii vegetativi periferici are loc și eliberarea interstițială la nivelul dilatațiilor varicoase axonale, la distanță de 1—2 microni de nerv (secreție „în trecere", „pe parcurs").

Rolul fiziologic al ciberninelor este în studiu. Se pun mari speranțe în descifrarea cu ajutorul lor a unor mecanisme funcționale cerebrale și

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul

Neurosecreţia hipotalamică şi extracerebrală (schemă M. Coculescu)

Grup	Numele	Prescurtare	Structura chimică (aminoacid)	Loc de producere	
				Cerebral	extracerebral
1	2	3	4	5	6
1. Neurohormoni neurohipofizari	Arginin-vasopresină	AVP	nonapeptid ciclic	Sistemul magnocelular hipotalamic (nucleii supraoptic, suprachiasmatic şi paraventricular) S.N.C. extrahipotalamic	Medulosuprarenală
	Oxitocină	OxT	nonapeptid ciclic		
2. Neurohormoni hipofizotropi a. Liberine „Eliberatori" („*Releasing Factors*")	Tireoliberină	TRH	tripeptid	Sistemul neuronal parvocelular hipotalamic şi S.N.C. extrahipotalamic	Gastrointestinal Pancreatic S.N. vegetativ
	Gonadoliberină	LRH (GnRH)	decapeptid		
	Corticoliberină	CRH	41 AA		
	Somatocrinina (Somatoliberină)	GRH	40 AA şi		
	Somatostatină	(SRF)	44 AA		
b. Statine „Inhibitori ai eliberării" (*Release-Inhibiting Factors*")	Dopaminină	SRIF	tetradecapeptid	Sistemul neuronal parvocelular şi magnocelular hipotalamic. S.N.C. extrahipotalamic	Gastrointestinal Pancreas S.N. vegetativ
			dihidroxifeniletilamină	Sistemul neuronal dopaminergic din nucleul arcuat hipotalamic şi din restul S.N.C.	Medulosuprarenală Paraganglioni S.N. vegetativ simpatic
3. Cibernine (Neuromodulatori tip paracrin) a. Opioide	Metionin-encefalină*	metencefalină	1—5(LPH 61—65)	Hipotalamus şi S.N.C.	Medulosuprarenale Pancreas Gastrointestinal Neurohipofiză
	Leucin-encefalină*	leuencefalină	1—5(LPH) 61—65)		
		dinorfină	1—5	Substanţa neagră	
b. Familia proopiomelanocortinei (fig. 15)	Proopiomelanocortină*				
	beta-lipotropina	POMC βLPH	1—241 AA 1—91 (POMC 151—241)	Hipotalamus	Hipofiză Intestin
	gamma-lipotropina	γLPH	1—58 (β LPH)		Pancreas
	beta-endorfină*		61—91 βLPH		

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2 (continuare)

1	2	3	4	5	6
	Adrenocortico-trop	ACTH	1—39 (POMC 112—150)		
	alfa-melanocito-stimulator	α MSH	1—13 (ACTH)		
	Corticotrop-like intermediar peptid	CLIP	18—39 (ACTH)		
	Fragmentul N-proopiome-lanocortină 76*	N-POMC 76	1—76 (POMC)		
	Fragmentul N-proopiocor-tină* 48	N—POC 48	1—48 (POMC)		
	gamma-mela-nocitostimulator	γMSH	51—76 (POMC)		
c. Familia hormonilor gastrointes-tinali**	Colecistochini-na-pancreozi-min	CCK	33 sau 8	Hipotalamus	Gastrointestinal
	Polipeptid vaso-activ intestinal	VIP	28	Sistem nervos	și/sau pancreas și alte țesuturi
	Gastrină		34 AA(14 AA 17 AA)		
	Neurotensină*		13		
	Substanța P*		11		
	Bombesină*		14		
	Motilină		22		
	Insulină		A 21+B30		
	Glucagon		29		
	Enteroglucagon (glicentina)		100		
	Secretină	GLI	27		
	Neuropeptid	NPY	14		
	Somatostatină*	SRIF	3		
	Tireoliberină	TRH	8	Hipotalamus, SNC	Glandă pineală Intestin Circulație
d. Alte pep-tide	Angiotensină II și I				
	Bradichinină		9	Hipotalamus, sistem nervos	Variate țesuturi
	Peptidele somnului	DSIP	9	S.N.C.	—
e. Factori cu structură neprecizată	Factorul de creștere endotelial				
4. Neuro-transmițători	Norepinefrină	NE	catecolamină	Hipotalamus S.N.C.	Hipofiză S.N. vegetativ
	Dopamină	DA	catecolamină		
	Serotonină	5HT	indolamină		5HT: trombocite intestin etc.
	Acetilcolină	Ach			
	Acidul gamma-aminobutiric	GABA			
	Glutamat	Glu	aminoacid		
	Glicină	Gly	aminoacid		
	Purine		acizi nucleici		
	Peptide			În discuție	

* Peptide izolate și caracterizate inițial în sistemul nervos central.

** Nu toți hormonii peptidici gastrointestinali au fost identificați în creier: de exemplu, polipeptidul inhibitor gastric (GIP) pare a fi hormon exclusiv digestiv, iar gastrina cerebrală este controversată.

Scanned with OKEN Scanner

a comportamentului uman şi animal. Numele de „cibernine" indică un rol de control local şi de informare locală. Mecanismele reglării sintezei şi eliberării neuropeptidelor de tip cibernine nu se cunosc.

Controlul neurocrin realizat de cibernine are caracteristici paracrine: este localizat strict în jurul neuronului secretor, este relativ lent (viteza secreţiei neurocrine este mică, iar procesele de voltaj scăzut influenţate sînt lente), dar ca expresie a neurosecreţiei păstrează caracterul anticipativ.

În concluzie, sistemul nervos controlează sistemul endocrin şi se autocontrolează prin procese de neurosecreţie. Aceleaşi substanţe chimice produse de neuroni pot juca rol de neurotransmiţători, dacă sînt eliberate în sinapse, rol endocrin de neurohormoni, dacă sînt eliberate în circulaţie sangvină şi se menţin un minimum de timp neinactivate sau rol de produşi paracrini neuronali, cibernine care intervin în controlul local şi informarea locală. În plus, aceleaşi substanţe pot fi sintetizate independent în afara neuronilor, în celule înrudite cu aceştia (paraneuronii); aşa cum vom vedea mai departe, în această ultimă situaţie controlul exercitat de ele îşi va pierde rapiditatea şi caracterul anticipativ caracteristic neurosecreţiei.

TRADUCTORII NEUROENDOCRINI

Neuronii cu funcţii endocrine, capabili să producă neurohormoni sau cibernine sînt fie grupaţi în arii anatomice bine definite de exemplu, în hipotalamus, fie răspîndiţi difuz în cadrul sistemului nervos central şi periferic (tabel 3).

Sistemul neuroendocrin hipotalamic cuprinde trei grupe neuronale:

A. sistemul neuronilor magnocelulari din nucleii supraoptic suprachiasmatic şi paraventricular care sintetizează neurohormonii, vasopresina şi oxitocina, ce vor fi eliberaţi în circulaţie la nivelul neurohipofizei;

B. sistemul neuronilor parvocelulari din aria hipofiziotropă care sintetizează neurohormonii hipofiziotropi (liberiene şi statine), eliberaţi în circulaţia portă hipotalamo-adenohipofizară;

C. neuronii dopaminergici din nucleul arcuat (10% dintre neuroni), care produc dopamina ca neurohormon pe care îl eliberează în sîngele sistemului port.

Neuronii care produc neuropeptide de tip cibernine se află atît în zona magnocelulară cît şi în cea parvocelulară a hipotalamusului, deoarece neurohormonii şi ciberninele coexistă în aceleaşi celule. După unii aici ar fi localizate corpurile celulare de origine pentru majoritatea fibrelor nervoase care conţin neuropeptide, chiar dacă sînt identificate extrahipotalamic.

Sistemul neuroendocrin difuz cerebral şi periferic. Sistemul neuroendocrin difuz din sistemul nervos central conţine neuropeptide cu rol de cibernine (v. tabelul 2) şi sistemul catecolaminic central a cărui componentă nigrostriatală are rol în fiziopatologia bolii Parkinson. Contribuţia sistemului catecolaminic central la producerea catecolaminelor din circulaţia sangvină sistemică pare modestă.

Componenta periferică a sistemului neuroendocrin difuz cuprinde sistemul simpatoadrenal (sistemul catecolaminic periferic va fi prezentat

Scanned with OKEN Scanner

Sisteme de traductori neuroendocrini la om (schemă de M. Coculescu)

Clasificare	Mecanism	Componente	Localizare	Natura neurohormonului
TIPICE				
Sistem neuroendocrin hipotalamic	Neuron cu secreţie endocrină de neurohormoni (liberine şi statine).	Sistemul neuronilor: magnocelulari, parvocelulari, dopaminergici	Hipotalamus	peptide dopamină
Sistem neuroendocrin difuz	Neuron cu secreţie paracrină (cibernine) şi ocazional endocrină (neurohormoni)	Centrală	Creier şi sistem nervos central	peptide („cybernines) catecolamine
		Periferică	Nervi vegetativi	peptide amine purine
			Nervi senzitivi	substanţa P
ATIPICE				
Sisteme neurosecretomotorii	Paraneuron cu secreţie endocrină stimulată prin fibre preganglionare vegetative simpatice	Medulosuprarenale	Glande medulosuprarenale	catecolamine şi encefaline
	Paraneuron cu secreţie endocrină stimulată de fibre postganglionare vegetative simpatice	Glanda pineală	Epifiză cerebrală	metoxiindoli şi peptide
		Aparat juxtaglomerular renal	Rinichi	renina
Sistemul organelor circumventriculare	Ependimosecreţie (paraneuronul este celula ependimară secretorie)	Organ subcomisural	Ventricul 3	?
		Organ subfornical	„	
		Organ vascular al lamei terminale	„	
		Area postrema	Ventricul 4	
Sistemul APUD	Toate sistemele de mai sus + paraneuronii ipotetici (celule endocrine tipice) cu secreţie endocrină) (peptide + amine) şi paracrină	*Critica încadrării sistemului APUD între sistemele neuroendocrine:* Paraneuronul ipotetic (celula endocrină tradiţională nu este traductor neuroendocrin.		

la medulosuprarenale) şi neuronii senzoriali şi vegetativi care conţin neuropeptide cu rol de cibernine. Astfel, 20—25% din corpurile neuronilor ganglionilor senzitivi conţin substanţa P (care de altfel este prezentă şi în cornul dorsal al măduvei spinării) — un neuropeptid cu rol în percepţia durerii. Somatostatina, prezentă de asemenea în neuronii senzitivi, are un rol neprecizat. Dintre nervii vegetativi, nervul vag conţine somatostatină, VIP, CCK, care par să joace un rol paracrin în reglarea secreţiei pancreatice pe cale vagă. Neurotensina şi encefalina au fost găsite în fibrele nervoase simpatice, cu rol încă neprecizat.

Scanned with OKEN Scanner

PARANEURONUL

Prezența neuropeptidelor în numeroase celule din afara sistemului nervos a pus problema originii lor; actualmente se cunoaște un sistem difuz de celule din organism, numite *paraneuroni*, cu localizare diversă și caracteristici comune. Respectiv, sînt celule cu origine neuroectodermală, cu capacitate de a sintetiza substanțe cu rol endocrin de coordonare, de tip peptidic și monoaminic, iar morfologic se constată prezența în interiorul lor a veziculelor de tip secretor, dar și a veziculelor mici de tip sinaptic. Concepția paraneuronilor a lărgit noțiunea de sistem neuroendocrin difuz. Ea cuprinde toate celulele sistemului APUD, ca și alte celule (exemplu, mastocitele cu histamină etc.). Este criticată de specialiștii care susțin că orice celulă, indiferent de origine, are capacitatea de a sintetiza peptide diverse. În concluzie, paraneuronii sînt la baza sistemelor atipice de traductori neuroendocrini, respectiv sistemele neurosecretorii, sistemul organelor circumventriculare și parte din sistemul APUD (v. tabelul 3).

TRADUCTORII NEUROSECRETOMOTORI

Cuprind medulosuprarenalele, glanda pineală și aparatul juxtaglomerular renal.

Glanda pineală și medulosuprarenala au o poziție particulară între glandele endocrine, deoarece secreția lor este direct controlată de fibre nervoase vegetative (postganglionare pentru prima, preganglionare pentru a doua), iar celulele lor sînt paraneuroni cu origine neurală certă, care transformă informația nervoasă în informație chimică hormonală. Cele două sisteme au fost încadrate între traductorii neuroendocrini încă înainte de elaborarea concepției paraneuronilor și a sistemului APUD.

Aparatul juxtaglomerular renal, în care fibre adrenergice postganglionare cu mediație norepinefrinică eliberează renină, este al treilea sistem de traductori neuroendocrini de tip neurosecretomotor.

ORGANELE CIRCUMVENTRICULARE

Organele circumventriculare realizează ependimosecreția.

Ependimul din jurul ventriculului trei și patru prezintă modificări de tip secretor în teritorii delimitate formînd următoarele „organe" circumventriculare: organul subcomisural, organul subformical, organul vasculos al laminei terminale (OVLT), *area postrema*, la care se adaugă secreția epen-

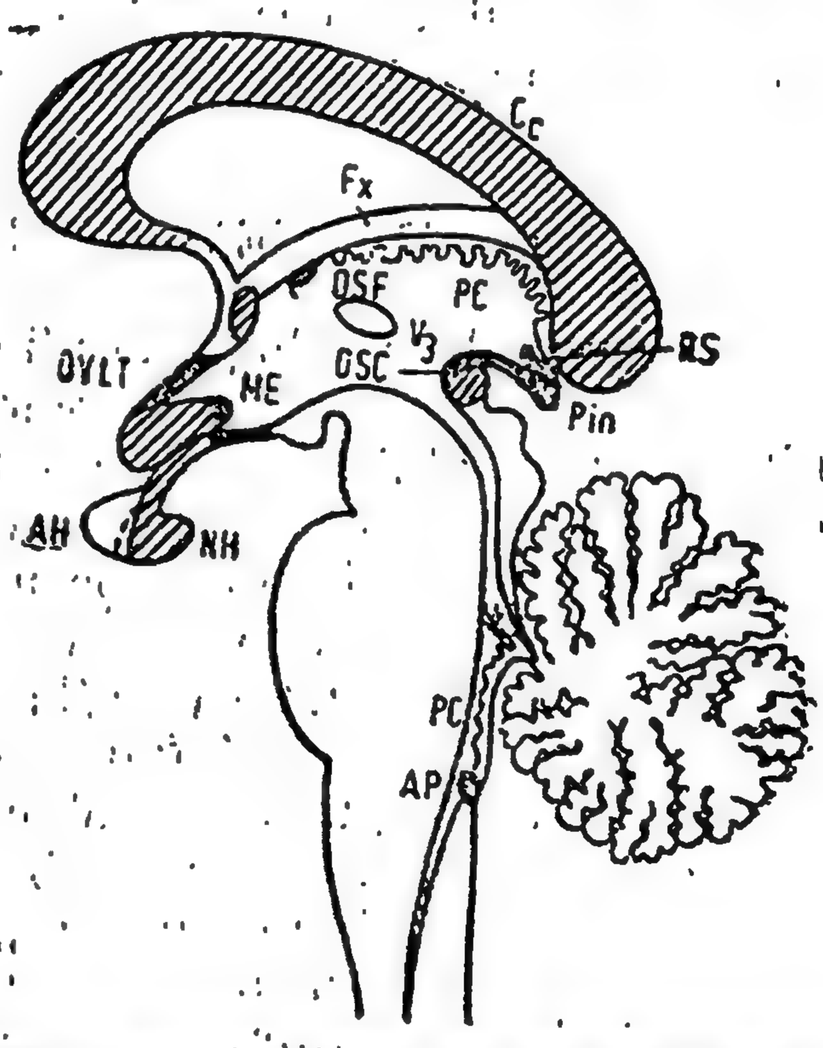


Fig.7. Organele circumventriculare la om:
OSF — organ subformical; *OSC* — organ subcomisural; *OVLT* — organum vasculosum laminae terminalis; *Pin* — glandă pineală; *ME* — eminență mediană; V_3 — ventricul cerebral *3*; *AP* — area postrema; *AH* — adenohipofiză; *NH* — neurohipofiză.
Cc — corp calos; *Fx* — fornix; *PC* — plex coroid; *RS* — recesul suprapineal; V_3 — ventricul cerebral *3*;

Scanned with OKEN Scanner

dimară din glanda pineală și din eminența mediană (fig. 7). Ependimosecreția este înrudită cu neurosecreția în cadrul concepției lărgite asupra sistemului neuroendocrin. Nu se cunosc cert produsele de ependimosecreție, dar rolul organelor circomventriculare în procese fiziologice este cert: de exemplu, în mecanismele setei (organul subfornical), reglarea tensiunii arteriale (area postrema, OVLT, organul subfornical), reglarea hidroelectrolitică (organul subcomisural).

Sistemul **APUD** va fi prezentat la capitolul „Pancreasul endocrin". Pearce a elaborat ipoteza cea mai consistentă care explică organizarea într-un sistem de coordonare unic, cu origine embriologică neuroectodermală comună (ipotetică) a celulelor neurosecretorii și a celulelor endocrine care produc neuropeptide și peptide, ca și monoamine biologic active și a numit acest sistem APUD, pe baza caracteristicilor enzimatice comune (conțin endolaze și enzime care captează precursori aminici și îi decarboxilează). Date recente de embriologie, care arată că adenohipofiza are origine neuroectodermală nu ectodermală, susțin această concepție. Ipoteza sistemului APUD explică o serie de fenomene clinice, cum sînt apariția tumorilor endocrine multiple cu secreție hormonală peptidică, ca și apariția secreției ectopice, paraneoplazice de hormoni peptidici; de asemenea permite înțelegerea prezenței hormonilor gastrointestinali ca neuropeptide în neuronii cerebrali. Din punct de vedere operațional, există însă o deosebire esențială între sistemul traductorilor neuroendocrini și cea a acelor celule APUD care nu au inervație (deci care au caracter de celule endocrine tipice); acestea din urmă nu transformă informația nervoasă (electrică) în informație hormonală (chimică), deci nu sînt traductori neuroendocrini; de aceea funcția lor de coordonare are caracterul tipic al controlului endocrin și paracrin; este mai lentă decît cea neuroendocrină și nu are caracter anticipativ, ci de retroreacție.

BARIERA HEMATOENCEFALICĂ PENTRU HORMONI

Neuroendocrinologia studiază două aspecte ale legăturii directe dintre sistemul nervos și cel endocrin; pe de o parte neurosecreția hormonilor și controlul direct exercitat de către sistemul nervos asupra glandelor endocrine în cadrul sistemelor neuroendocrine; pe de altă parte efectul invers al hormonilor asupra celulelor nervoase și îndeosebi asupra creierului. Pentru a-și exercita acest ultim rol hormonii din circulația sangvină trebuie să străbată bariera hematoencefalică.

Bariera hematoencefalică exprimă faptul că trecerea moleculelor din sînge în interstițiul cerebral are legi speciale, care se datoresc faptului că endoteliul capilarelor cerebrale are joncțiuni ocluzive intercelulare, iar celulele endoteliale nu au nici „pori" și practic nici vezicule de pinocitoză. Ca urmare difuziunea pasivă și rapidă a moleculelor hidrosolubile între sînge și lichidul interstițial nu poate avea loc, ceea ce îngreunează trecerea hormonilor peptidici; cei cu greutate moleculară mică (cum sînt neurohormonii și ciberninele) intră în creier prin mecanisme active mediate de un purtător. Față de moleculele liposolubile mici, cum sînt hormonii steroizi, endoteliul capilarelor cerebrale se comportă ca un bistrat continuu lipidic, care permite difuziunea simplă și rapidă, dependentă de liposolubilitatea hormonului. Moleculele cu masa moleculară mai

Scanned with OKEN Scanner

mare decît 500 difuzează greu prin membranele biologice cu o cinetică asemănătoare difuziunii în polimeri.

Aceleaşi reguli se aplică transportului între sînge şi lichidul cefalorahidian, bariera hemato-lichidiană reprezentînd 1/5000 din suprafaţa barierei hematoencefalice şi fiind localizată în majoritatea la nivelul plexurilor coroide. Compoziţia lichidului cefalorahidian indică hormonii care trec bariera hematoencefalică şi are valoare digestivă.

Unele structuri cerebrale, majoritatea localizate pe pereţii ventriculilor cerebrali, nu au barieră hematoencefalică; ele se numesc organe circumventriculare. Eminenţa mediană hipotalamică şi lobul neural al hipofizei sînt de asemenea structuri nervoase fără carieră hematoencefalică. Se discută în prezent posibilitatea deschiderii reversibile a barierei hematoencefalice. Dincolo de bariera hematoencefalică concentraţii foarte mici de hormoni, ineficiente dacă ar fi în circulaţia sangvină, au efecte majore. Spre exemplu endorfinele provoacă analgezie, angiotensina, sete, dacă sînt injectate în spaţiul lichidului cerebrospinal. Farmacocinetica hormonilor care străbat bariera hematoencefalică deschide o nouă perspectivă terapeuticii.

Consecinţele clinice ale dezvoltării neuroendocrinologiei se reflectă atît în explicarea mecanismelor patogenice din diverse sindroame endocrine cît şi în dezvoltarea neurofarmacologiei, cu numeroase posibilităţi de intervenţie medicamentoasă asupra sistemului endocrin (vezi farmacologia hipotalamusului şi a medulosuprarenalei).

Scanned with OKEN Scanner

REGLAREA ÎN SISTEMELE ENDOCRINE

M. COCULESCU

Reglarea cuprinde două aspecte: reglarea secreției hormonale la nivelul glandelor endocrine și a neuronilor care produc neurohormoni și reglarea efectului tisular al hormonilor (și neurohormonilor) (tabel 4).

Tabelul 4

Reglarea în sistemele endocrine

Reglarea secreției endocrine	Feedback hormonal: lung, scurt, ultrascurt pozitiv și negativ
	Feedback prin produși metabolici
	Neurogenă: traductori neuroendocrini tipici și antipici
	Ritmuri endocrine endogene
Reglarea efectului tisular	Reglarea receptorilor și fenomenelor postreceptor
	Efecte asupra fluxului sangvin
	Alți hormoni sinergici și antagonici

REGLAREA SECREȚIEI ENDOCRINE

Se realizează prin mai multe mecanisme:

a. feedbackul hormonal sau al unor produși sau constante metabolice are drept scop menținerea constantă a homeostaziei mediului intern, tradusă prin menținerea între anumite limite a concentrației sangvine a factorilor de control (hormoni de tip cortizol, triiodotironină și/sau produși metabolici de tipul glicemie, sau constante fiziochimice de tipul presiunii osmotice și al volemiei). În cazul adenohipofizei conexiunea inversă între hormonii glandelor țintă (corticosuprarenale, tiroidă, gonadă etc.) și secreția hormonală hipotalamohipofizară se numește *feedback lung*, conexiunea inversă între hormonii adenohipofizei și neurosecreția hipofizotropă hipotalamică se numește *feedback scurt;* conexiunea inversă între nivelul sangvin al neurohormonilor hipofiziotropi și neuronii hipotalamici se numește *feedback ultrascurt* (fig. 8). Pentru alte glande endocrine ca și pentru hormonii hipofizari cu efect tisular direct (exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

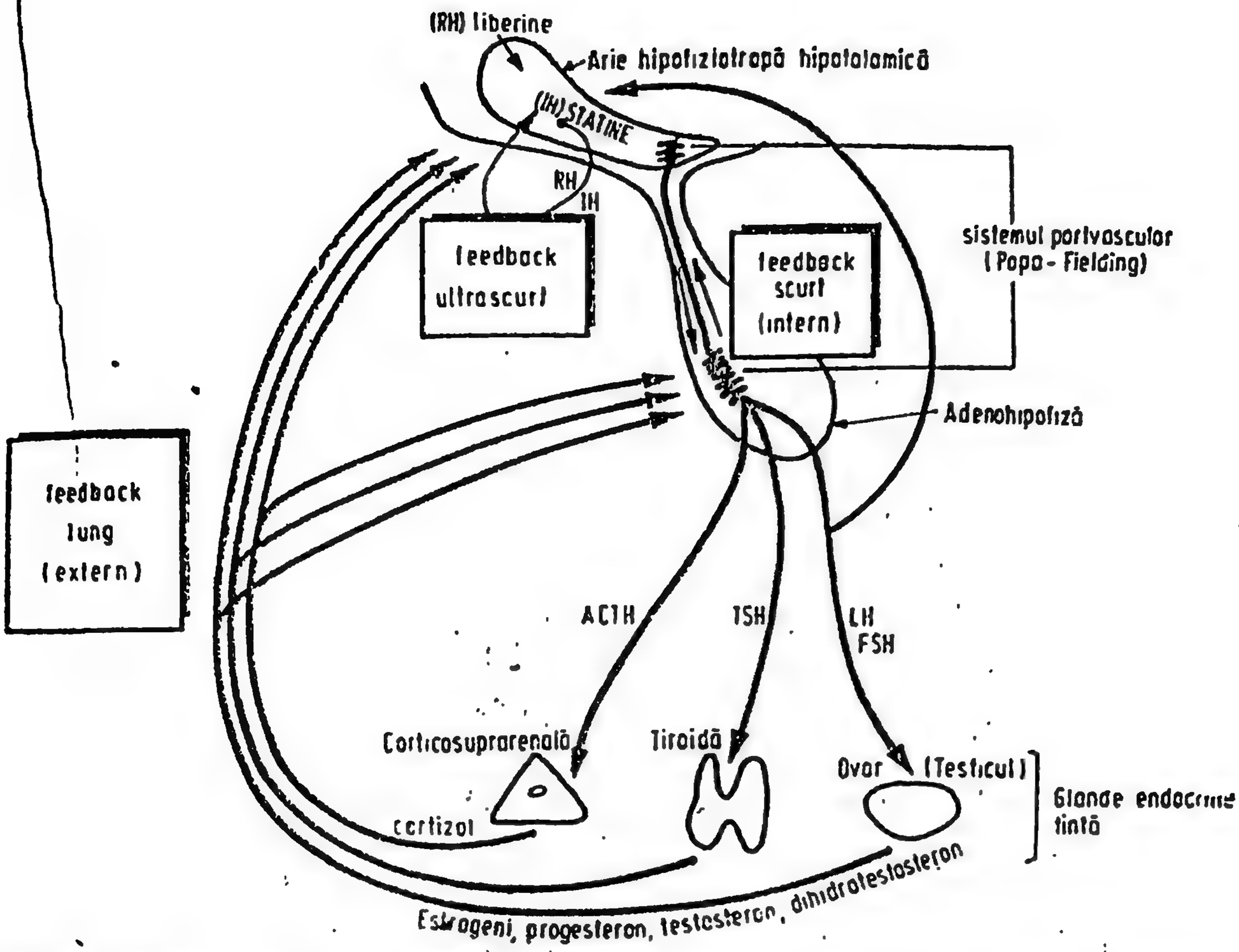


Fig. 8. Feedback de tip lung, scurt şi ultrascurt la nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar.

GH) feedbackul principal este reprezentat de nivelul factorilor metabolici (de exemplu, nivelul glicemiei pentru pancreas, al calcemiei pentru paratiroidă, al glicemiei pentru celulele somatotrope hipofizare etc.) Cînd produsul acţiunii hormonale inhibă secreţia glandei de origine a hormonului, feedbackul se numeşte *negativ*, iar cînd o stimulează se numeşte *pozitiv*. Spre exemplu, gonadotropii hipofizari stimulează secreţia ovariană de estrogeni, care la rîndul lor inhibă secreţia de FSH hipofizar (feedback negativ hormonal de tip lung); peste un anumit prag estrogenii stimulează secreţia de gonadotropi hipofizari (feedback pozitiv hormonal de tip lung) (fig. 9). Locul închiderii acestor feedbackuri, la nivelul hipofizei sau al hipotalamusului, este în discuţie;

b. controlul nervos al sistemelor endocrine se exercită prin neurohormoni sau prin inervaţia neurosecretomotorie. Spre exemplu, neurohormonii hipotalamici sînt calea finală comună prin care sistemul nervos central reglează funcţia glandelor endocrine dependente de adenohipofiză. Numai factorul nervos (neuroendocrin) poate asigura caracterul anticipativ al secreţiei endocrine (vezi spre exemplu, adaptarea cu anticipaţie a sportivilor la proba de efort, cu ajutorul sistemului catecolaminic); controlul nervos, în condiţii de stres domină controlul prin feedback;

c. ritmurile endocrine au un caracter endogen peste care se suprapune controlul prin feedback hormonal şi metabolic sau controlul neurogen. Ritmurile endocrine circadiene (zi—noapte), de exemplu, al cortizolului (fig. 10); circatrigintane (lunare), de exemplu, secreţiile hormo-

Scanned with OKEN Scanner

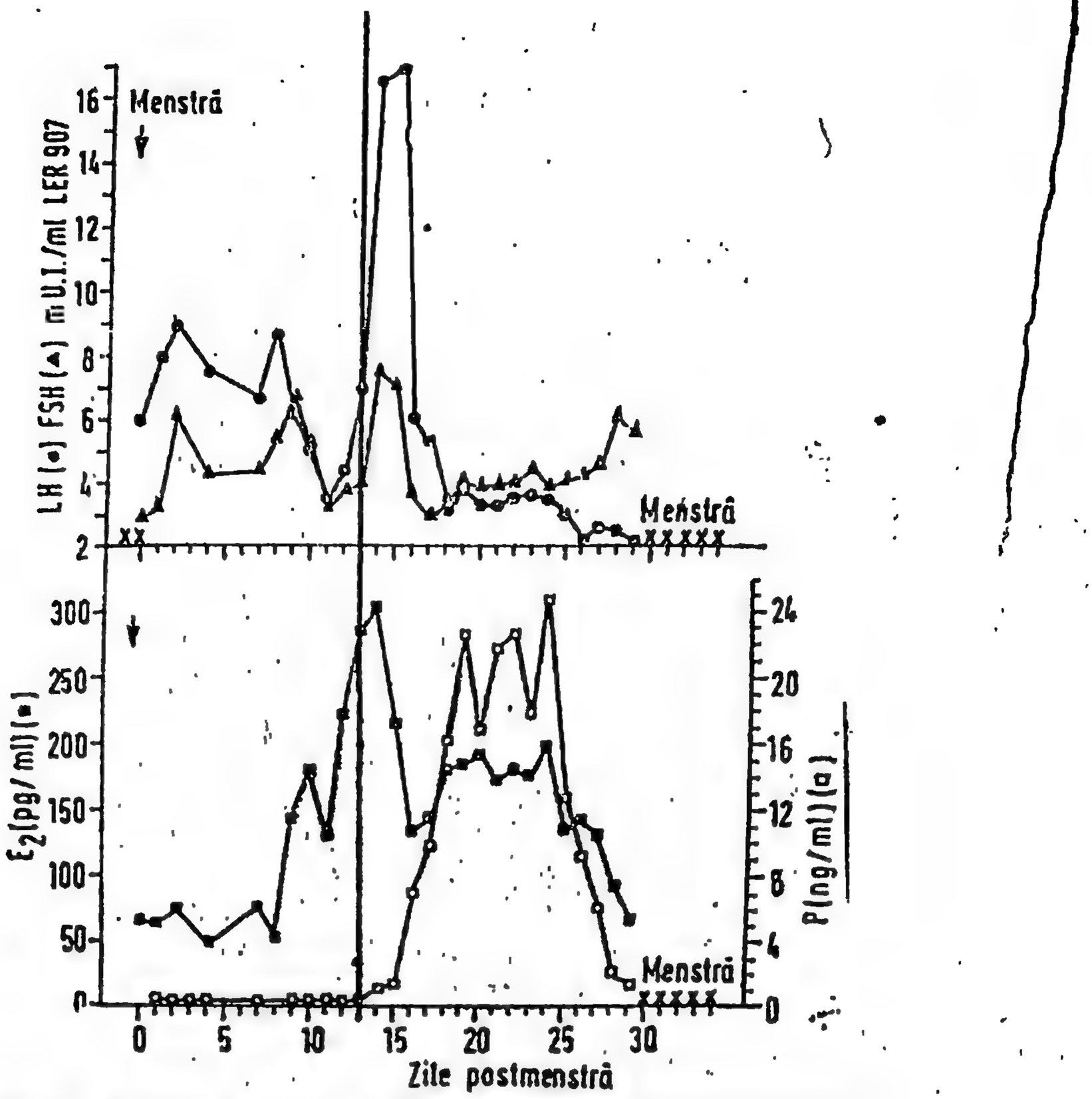


Fig. 9. Feedback pozitiv: estradiolul seric (E_2) este produs de ovar în cantitate crescută la mijlocul ciclului menstrual, ceea ce declanşează după 24—48 h secreţia de LH a hipofizei, de tip ovulator ca şi secreţia de FSH (modificat după Dunaif şi colab., 1984).

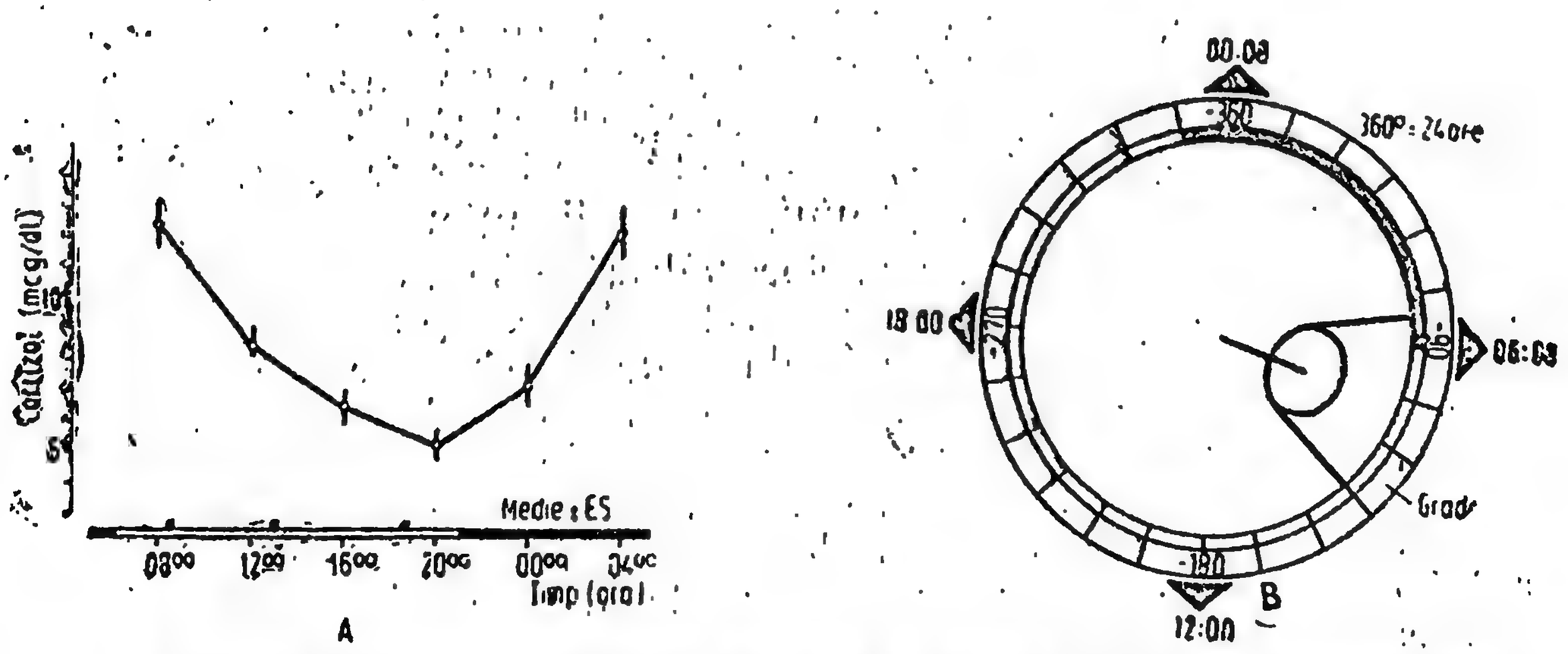


Fig. 10. Ritmul circadian al cortizolului plasmatic la subiecţi cu tip de activitate diurnă:

A **— cronograma variaţiilor circadiene; cele 3 coloane pe abscisă indică orele de masă, segmentul negru, orele de somn; *B* — la aceiaşi subiecţi, proiecţia în coordonate polare a ritmului circadian al cortizolului validat statistic ca fenomen de grup prin analiza „cosinor" a datelor înregistrate în cursul a 24 ore; raza vectoare indică prin direcţia sa, momentul mediu al apariţiei valorilor maxime de cortizol în plasmă şi limitele de variaţie interindividuală, prin tangentele la elipsă (după Graţiela Nicolau şi colab., 1982).**

Scanned with OKEN Scanner

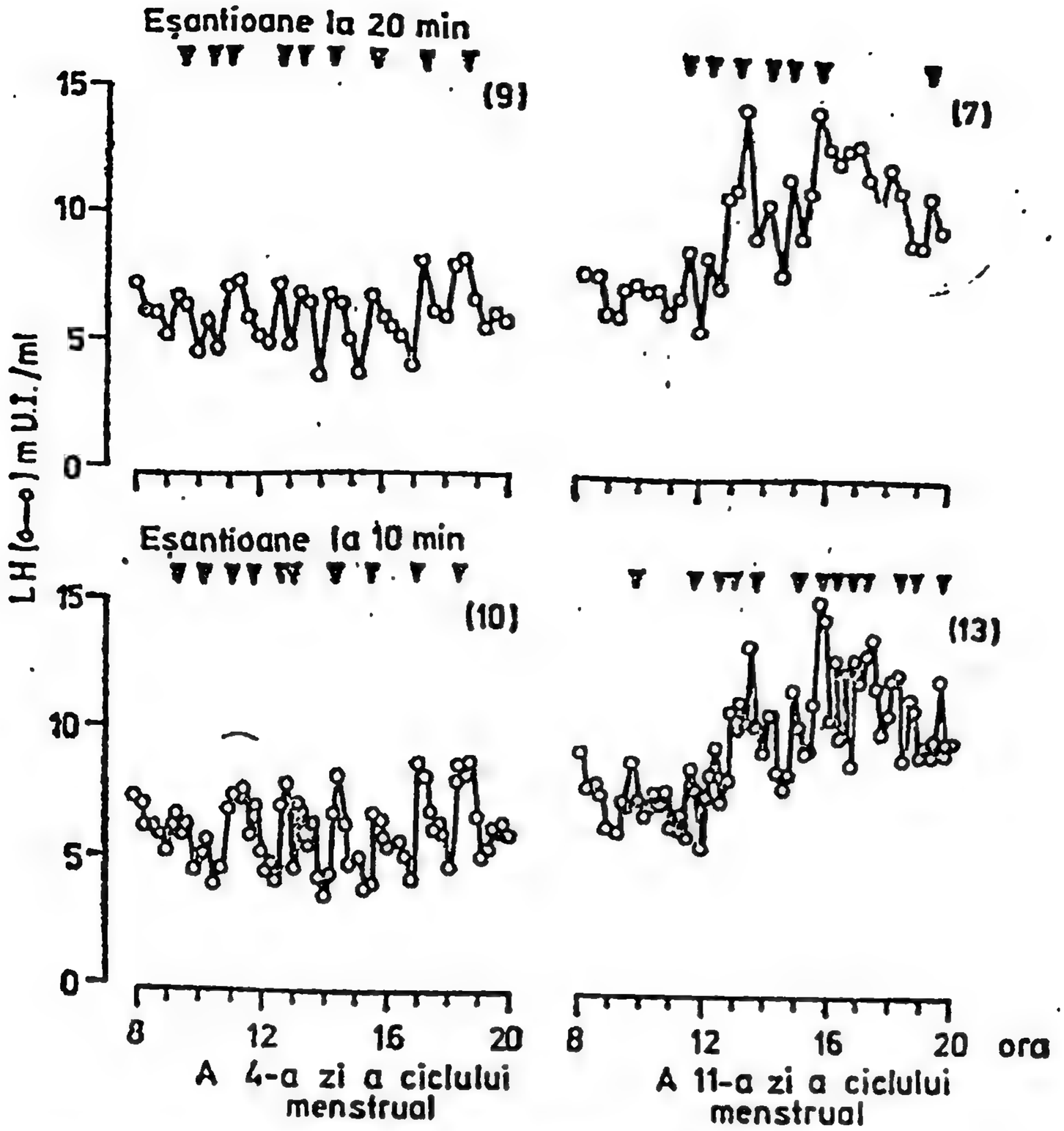


Fig. 11. Secreţia pulsatorie a gonadotropilor. Probele de sînge au fost recoltate la 20 minute (sus) şi la 10 minute (jos). Săgeţile arată pulsaţiile semnificative ale LH, iar în paranteză frecvenţa pulsaţiilor pe 12 h determinate cu o metodă analitică (după Reame şi colab., 1984). Se observă că pulsaţiile LH pot modifica concentraţia sangvină cu peste 100% la interval de 10 minute, ceea ce arată imprecizia interpretărilor bazate pe eşantioane unice de sînge.

nale preovulatorii; ultradiene (corelate cu fazele somnului) cum au somatotropul sau vasotocina sau pulsatorii, episodice (cum au gonadotropii) (fig. 11) au un caracter endocrin imprimat genetic. Nucleului suprachiasmatic din hipotalamus i se atribuie un rol în coordonarea ritmurilor endocrine endogene. Factori externi se suprapun şi sincronizează aceste ritmuri în funcţie de ciclul lumină/întuneric, de alimentaţie, iar la om, în primul rînd, în funcţie de factorii sociali (de programul de muncă). Dintre glandele endocrine, glanda pineală, conectată prin căi nervoase cu nucleul suprachiasmatic, are rol coordonator al ritmurilor circadiene şi sezoniere. Timpul este „măsurat" de organism cu ajutorul ritmurilor periodice sau a intervalelor aperiodice cu durată fixă de desfăşurare.

REGLAREA EFECTULUI TISULAR

În reglarea efectului tisular al hormonilor un rol foarte important îl are nu numai concentraţia hormonului activ circulant, ci şi starea receptorilor şi a fenomenelor postreceptor.

Scanned with OKEN Scanner

Actualmente se ştie să atît afinitatea cît şi numărul receptorilor variază în funcţie de numeroşi factori. Unul dintre ei este chiar concentraţia hormonului circulant, care, dacă scade, tinde să crească numărul receptorilor, dacă creşte tinde să scadă numărul receptorilor disponibili prin internalizarea lor (aşa-zisa „reglare a receptorilor la nivel înalt" şi la nivel „jos").

De exemplu, buserelina este un analog al LRH care stimulează secreţia LH hipofizar timp de 5 ore, de 2,5 ori mai mult decît neurohormonul natural; dacă se administrează continuu, buserelina va bloca secreţia hipofizară de LH, deoarece apare reglarea la nivel scăzut (*„down regulation"*) a receptorilor celulelor hipofizare pentru gonadoliberinele fiziologice.

Efectul tisular al hormonilor este suplimentar influenţat de modificări concomitente ale fluxului sangvin şi de secreţia altor glande endocrine cu care sînt corelaţi (hormonii sinergici sau antagonici).

Scanned with OKEN Scanner

ÎMBĂTRÎNIREA ŞI SISTEMUL ENDOCRIN

MARCELA PITIŞ

Multă vreme îmbătrînirea a fost corelată cu involuţia organelor de reproducere, interpretare considerată în prezent naivă, procesul de îmbătrînire fiind mult mai complex. Este cunoscut că majoritatea vieţuitoarelor nu supravieţuiesc perioadei de reproducere şi, deşi funcţia de reproducere este prezentă, ele îmbătrînesc. Modificările activităţii endocrine în funcţie de vîrstă, inclusiv funcţia sexuală, constituie o preocupare a cercetătorilor. În explicarea mecanismului unor tulburări metabolice care apar o dată cu înaintarea în vîrstă, C. I. Parhon a fost preocupat de rolul sistemului endocrin în procesul de îmbătrînire; l-au interesat în special tulburările metabolice corelate cu insuficienţele pluriglandulare şi mai puţin cu deficienţa gonadică.

În legătură cu funcţia endocrină la vîrstnici, lipsesc în general, cercetările sistematice; organele endocrine la vîrstnici au fost cercetate necropsic, studiile au fost mai mult experimentale, pe specii cu comportament diferit de cel uman, au fost cercetate izolat unul sau altul din organele endocrine, iar interpretările au fost variate. Lipsesc, în special, studiile dinamice pentru testarea rezervelor hormonale, ca şi studiile longitudinale de apreciere a evoluţiei proceselor endocrine la vîrstnici; aceasta ar putea explica de ce în tratamentul bătrîneţii, cu excepţia perioadei în care cauza era atribuită deficienţei sexuale, nu sînt încă indicaţii hormonale.

Cercetările privind funcţia pituitară şi a hormonilor hipofiziotropi sînt puţine, disparate şi contradictorii. Necropsic, după Verzár, greutatea pituitarei se reduce cu 20%, după alţii din contră, volumul hipofizei creşte prin prezenţa microadenoamelor, fără manifestări clinice, de tip silenţios. În ce priveşte funcţionalitatea şi răspunsul la variaţi stimuli, inclusiv la factorii hipotalamici, rezultatele sînt de asemenea diferite, parte din cercetări fiind realizate experimental pe animale de laborator. Un hormon pituitar mult cercetat este hormonul de creştere probabil pentru dubla lui funcţiune de hormon mobilizator al substratului energetic, dar şi pentru activitatea lui anabolică „insulin like", în special asupra ţesutului muscular. Datele arată că răspunsul acestui hormon la hipoglicemia indusă prin insulină ca şi la arginină este redus la vîrstnici. După cercetările noastre realizate pe 116 subiecţi avînd vîrsta între 20 şi peste 90 ani, valorile bazale se reduc moderat cu vîrsta, dar răspunsul

la hipoglicemia indusă cu insulină sau la glucagon este normal sau chiar crescut. La efort fizic standard, efectuat la un număr de bolnavi, deosebirea în vîrstă a fost însă evidentă, eliberarea hormonului de creştere la vîrstnici fiind la valori foarte mici şi de scurtă durată; la cîţiva bolnavi valorile foarte crescute, dar tot de scurtă durată, au fost atribuite stresului psihic. Acest răspuns disociat în funcţie de stimuli, normal la hipoglicemia indusă prin insulină şi glucagon şi anormal la efortul fizic standard a fost interpretat ca datorat diferitelor mecanisme implicate. Primele două teste cercetează rezervele hormonului de creştere, pe cînd la proba de efort intervin şi alte modificări de vîrstă, hemodinamice, metabolice. Cardiologii care au urmărit adaptarea cardiacă a vîrstnicilor la efort au observat o reducere a funcţiei ventriculului stîng şi au sugerat o scădere a răspunsului inotrop la stimulii adrenergici şi este posibil ca în eliberarea hormonului de creştere să intervină şi un mecanism adrenergic. Oricum, cercetările noastre arată că răspunsul endocrin la stimuli este în funcţie de natura stimulului şi poate fi disociat. Un studiu complex similar a fost făcut de englezi, care au urmărit capacitatea vîrstnicilor de a-şi menţine homeostazia glicemică după testul toleranţei la glucoză. După rezultatele obţinute, concluzia lor a fost că vîrsta induce unele alterări biologice care interesează greutatea, tensiunea arterială, funcţia tiroidiană, lipidele plasmatice şi au apreciat că alterarea de vîrstă, după 50 ani, echivalează cu o creştere a glicemiei la 2 ore, de 10 mg/dl pe fiecare decadă de vîrstă. Concluzia apare logică dacă ne gîndim la toate interpretările anterioare date hiperglicemiilor de vîrstă, de la alterarea receptorilor beta-insulari la alterarea receptorilor periferici.

Un organ endocrin mai mult cercetat a fost glanda tiroidă. Examenul anatomopatologic arată că tiroida, cu vîrsta, suferă modificări morfologice, alterări ale foliculilor tiroidieni, inflitraţii, procese de fibrozare. Modificările de volum sînt discutabile; după unii se reduce în volum, după alţii din contră creşte prin transformări nodulare; de Groot menţionează că la 20 ani tiroida cîntăreşte 20 g şi creşte progresiv la 35 g la 65 ani; creşterea este prezentă la ambele sexe, dar incidenţa nodulilor este mai mare la sexul feminin. Majoritatea autorilor sînt de acord că funcţionalitatea este conservată şi reactivitatea este normală. Unii autori menţionează însă o creştere a incidenţei hipertiroidiei la cei peste 60 ani, de 7 ori mai mare faţă de populaţia adultă, ceea ce corespunde unor observaţii mai vechi ale noastre privind hipertiroidia la vîrstnici, în studiile noastre fiind cuprinşi toţi bolnavii cu patologie tiroidiană internaţi pe o perioadă de 10 ani. În cercetările noastre, cazuri de tireotoxicoză şi Graves erau prezente la pacienţi cu vîrste de peste 85 ani; am menţionat simptomatologia particulară a acestor bolnavi, caracterul oligosimptomatic de cele mai multe ori limitat la pierderea în greutate şi aritmiile cardiace. S-a discutat mult forma apatică a hipertiroidismului la vîrstnici; am întîlnit-o mai rar, mai frecvente fiind asociaţiile cu patologia extrapiramidală, în special cu faciesul inexpresiv.

Funcţionalitatea glandei tiroide la vîrstnicii normali a constituit o preocupare pentru mulţi cercetători. După majoritatea, funcţia tiroidiană este conservată şi incidenţa patologiei hiperfuncţionale demonstrează o reactivitate normală. Unele observaţii ale institutului nostru arată totuşi o scădere a răspunsului la TRH la vîrstnici, ceea ce ar sugera că tireotoxicoza s-ar produce prin factori extrahipotalamopituitari, prin evoluţia unor noduli tiroidieni autonomi sau prin TSAb. Alţi cercetători sugerează

Scanned with OKEN Scanner

la vîrstnici o reducere a T3, dar cazurile necesită a fi mai bine studiate și selecționate, cunoscîndu-se că în cadrul tulburărilor metabolice severe sînt modificări în conversiunea periferică a T4 cu formarea predominantă a rT3.

Incidența hipotiroidismului la vîrstnici poate fi chiar mai crescută față de tireotoxicoză și se explică prin faptul că mare parte din simptomatologie se suprapune fenomenelor de vîrstă: sensibilitatea la variații termice, pielea uscată, constipația, procesele de ateroscleroză. Incidența ar fi explicată și prin patologia autoimună mai frecventă la vîrstnici. Diagnosticul este mai dificil, dar investigarea ar merita să fie la scară populațională, avînd în vedere că, prin tulburările metabolismului lipidic, hipotiroidismul constituie un factor de risc pentru vasculopatii. La acesta se adaugă insuficiența gonadică; dubla insuficiență crește riscul vasculopatiilor, cel puțin la femei. Studii pe număr mare de bolnavi au arătat o corelație netă între funcția ovariană și raporturile dintre HDL/LDL care susține primele ipoteze privind creșterea incidenței infarctului la femei în postmenopauză.

Funcția organelor cu secreție steroidă a fost de asemenea cercetată. În ce privește corticosuprarenala, valorile cortizolemiei sînt neschimbate, dar secreția steroidă pare să scadă cu circa 30% la vîrstnici. S-a discutat în special scăderea 17-cetosteroizilor, androgenii corticosuprarenali fiind corelați funcției sexuale, dar alte observații au arătat că la unele femei în postmenopauză secreția acestor precursori și indicele de conversiuni în estrogeni sînt normale sau chiar crescute și explică prezența estrogenilor în valori cvasinormale sau chiar crescute în această perioadă. În ce privește secreția 17 OH—CS valorile bazale par să scadă cu vîrsta; după unii cercetători, ar putea fi datorate alterărilor în activitatea enzimelor hepatice implicate în metabolismul steroid și acestea ar fi responsabile de reducerea metaboliților urinari. Oricum, răspunsul corticosuprarenal la stres a fost mai puțin cercetat.

Involuția funcției gonadice este mai bine cunoscută și nu insistăm asupra alterărilor corelate vîrstei. În ovar, o dată cu suprimarea funcției ovulatorii, secreția progesteronului se reduce; în timp se reduce și sensibilitatea foliculilor ovarieni la stimularea cu FSH și scade și secreția estrogenică. Involuția ovarului este un proces intrinsesc și nu determinat de factorii extraovarieni. În testicul una din primele modificări observate este scăderea activității liazei C_{17}—C_{21}, observată după vîrsta de 60 ani. Prin această deficiență se reduce conversiunea precursorilor cu C_{21} în steroizi activi C_{19} de tipul testosteronului.

În concluzie, se poate spune că rolul sîstemului endocrin în menținerea homeostaziei intra- și extracelulare a sugerat ipoteza că ar interveni în procesele de îmbătrînire. Din aceste motive a constituit o preocupare a școlii noastre de endocrinologie de peste 40 ani, iar pe plan internațional din ultimele două decade.

Investigațiile la om și la diverse specii de laborator sînt încă fragmentare, iar rezultatele sînt dificil de interpretat și omologat. Se acceptă, în general, că sistemul endocrin suferă concomitent cu involuția generală a organismului un proces de îmbătrînire și este probabil că există un asinergism în involuție determinat de o multitudine de factori care includ și caracterele de specie. Asinergismul îl întîlnim de altfel și în perioadele de creștere și dezvoltare. Aceasta ar explica la nivelul sistemului endocrin interesarea inegală a variatelor organe endocrine. Cu excepția gona-

Scanned with OKEN Scanner

delor, în care înseşi procesele vasculare sînt intrinsece, nu sînt prezente leziuni în cadrul variatelor vasculopatii, acestea apar o dată cu involuţia ovarelor; pentru celelalte organe endocrine este dificil de a se aprecia dacă îmbătrînirea a fost iniţial intrinsecă sau datorată factorilor extraglandulari; de asemenea este dificil de a deosebi totdeauna procesul de involuţie de cel degenerativ.

S-au acumulat observaţii care arată că modificările histologice în organele endocrine sînt similare cu cele întîlnite în alte ţesuturi, la care se adaugă alterările structurii particulare a organului endocrin respectiv. Modificările morfologice nu sînt obligatoriu însoţite de modificări funcţionale, dar aceasta nu este o regulă; un exemplu, tot de la gonade, — tulburările funcţionale care reflectă leziunile morfologice, uneori limitate la nivel enzimatic; astfel, activitatea liazei C_{17}—C_{21} se reduce după 60 ani.

Valoarea secreţiei hormonale se reduce cu vîrsta, dar nu sînt studii sîstematice care să arate o corelare a capacităţii secretorii cu masa metabolică a organismului vîrstnic. Investigaţiile privind valorile plasmatice sau ale metaboliţilor urinari au dat rezultate variabile; pentru mulţi hormoni nu s-au observat modificări evidente ale valorilor bazale faţă de adult; pentru alţii valorile au fost la limita inferioară a normalului. Pentru unii hormoni s-a semnalat o scădere a turnoverului, dar alte date privind transportul hormonal sau raportul dintre forma liberă şi legată, clearence-ul hormonal, activitatea enzimelor hepatice implicate în procesul de metabolizare hormonală, la vîrstnici, sînt puţine, disparate şi neconcluzive. În ce priveşte sensibilitatea organelor endocrine la variaţi stimuli apare disociat interesată; aşa este cazul corticotropului, răspunsul după stimulare endo- şi exogenă apare diminuat (în neconcordanţă cu observaţiile noastre care arată răspunsul la metyrapon conservat), dar este exagerat după adrenalină, sau răspunsul hormonului de creştere este exagerat de hipoglicemia indusă cu insulină şi redus la efort. Mecanismele de reglare, în special cele bazale, de tip feedback, sînt conservate; secreţia gonadotropă creşte o dată cu scăderea funcţiei gonadice şi creşte şi după castrarea în postmenopauză; corticotropul creşte după blocarea 11-beta-hidroxilazei; răspunsul la stresul chirurgical apare conservat; de asemenea bioritmul circadian, la vîrste înaintate, poate lua caracteristicile ciclului endogen.

Studiul receptorilor hormonali a constituit de asemeni o problemă de cercetare. S-a emis ipoteza că, în funcţie de vîrstă, este o scădere a sensibilităţii la stimulii nervoşi şi o exagerare la factorii umorali, dar există mari diferenţe în raport de hormoni şi de ţesut, deci ipoteza nu se poate generaliza. Sensibilitatea la insulină scade prin factorii extraglandulari amintiţi, sensibilitatea la hormonii tiroidieni apare conservată sau chiar exagerată la nivelul cardiac, mai puţin la muşchii scheletici; sensibilitatea la estrogeni persistă toată viaţa la nivelul glandelor mamare şi se reduce la nivelul uterin şi vaginal.

Din toate aceste motive ar fi prematur să conchidem asupra funcţiei endocrine la vîrstnici. Cu excepţia gonadelor activitatea endocrină apare conservată, dar adaptată masei metabolice a organismului vîrstnic. Se mai discută dacă sistemul endocrin îşi conservă activitatea corelată controlului homeostatic, fiind cunoscut că fluctuaţiile care exced limitele homeostaziei cresc cu vîrsta.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţiile directe şi indirecte privind funcţia endocrină la vîrstnici în sensul funcţiei normale şi a patologiei endocrine de vîrstă vor trebui continuate pentru dublul lor interes: cunoaşterea mai amănunţită a unui sistem major al controlului homeostatic în raport cu factorii cronologici şi influenţa pe care alterarea acestui sistem o poate avea în evoluţia proceselor de îmbătrînire. Îmbătrînirea trebuie definită ca un proces plurifactorial, ereditar şi mezogen, determinat de modificările activităţii sistemelor integratoare, probabil urmate de defecte în ciclurile mitotice în funcţie de tipul celular şi specie.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a înțelege această patologie este necesară prezentarea sumară a mecanismelor imune. Organismul combate infecțiile și unele agresiuni din mediu prin mecanisme de apărare stabile și adaptative. Din prima categorie face parte fagocitoza, care are aceeași intensitate și eficiență la fiecare agresiune. Din a doua categorie, adaptativă, fac parte mecanismele care se ameliorează la fiecare tip de agresiune prin creșterea și expansiunea anumitor celule, a limfocitelor, capabile să recunoască specificitatea unui antigen. În acest răspuns imun sînt implicate două tipuri celulare: limfocitele T și B. Ele se formează în medii diferite, dezvoltă linii celulare distincte, au receptori antigeni diferiți, dar acționează împreună în discriminarea a ce este propriu de ce nu este propriu organismului (self and non self). Celulele T și B nu acționează singure în apărarea organismului; prin intermediul produselor solubile, limfochinele, și prin anticorpi solicită la răspunsul imun un număr de alte celule macrofage, polinucleare, celule killer și altele. Celulele T au importanță în răspunsul imun cînd antigenii străini sînt prezenți la suprafața celulelor, dar ele produc factori solubili care angajează și alte celule T și B în răspuns. Celulele T pot controla infecții virale și fungice, rejecția de grefe străine, de asemenea, produe reacții de sensibilitate întîrziată, răspuns cunoscut sub termenul de „imunitate celulară". Prin celulele T sînt activate și celulele B, care prin diviziune și maturație în celule plasmatice vor secreta anticorpi, această „imunitate umorală" incluzînd eliminarea bacteriană, neutralizarea toxinelor, prevenirea reinfecțiilor virale, reacțiile imediate alergice.

Celulele T sau timocitele sînt de origină mezenchimală, provin din celule pluripotențiale. Se diferențiază după migrarea în timus. Timusul epitelial se dezvoltă din a III-a și a IV-a pungă branhială și începe să atragă celulele care vor forma timocitele din a VIII-a săptămînă a vieții embrionare.

Celulele epiteliale ale timusului produc factori solubili care pot influența creșterea și maturația celulelor T chiar după migrarea la periferie. S-au izolat mai mulți factori din care menționăm: timopoietina, timozina, factorul seric timic și alții. Hormonii timici au valori mai crescute la tineri față de vîrstnici; valorile încep să scadă începînd din decada a III-a.

Scanned with OKEN Scanner

In zona corticală celulele T sau timocitele proliferează activ, intrînd într-un ciclu de diviziune foarte accelerat, la 8—10 ore. Această limfopoleză activă face ca în zona corticală să predomine formele imature. În migrarea lor spre zona medulară diviziunea se opreşte şi timocitele mature sînt pregătite pentru migrare în periferie. Timusul, în perioada proliferării, creşte şi ajunge la 70 g la sfîrşitul copilăriei; ulterior volumul scade treptat, la vîrstnici ajungînd la 3 g. În migrarea lor timocitele se opresc preferenţial în splină, ganglioni limfatici, plăcile Peyer, apendice. Staţionarea este tranzitorie, reintrînd în circulaţie prin comunicaţiile limfovenoase.

Celulele T în cursul evoluţiei cîştigă funcţii noi, devin inductoare sau helper şi citotoxice sau supresoare. Celulele inductoare (helper) se transformă şi se divid cînd interacţionează cu antigenul complementar sau cu determinantele HLA ale celulelor ce prezintă antigene. Celulele supresoare sînt activate prin antigene apropiate, dar necesită şi interleucina 2, produsă de celulele helper, pentru a fi convertite în celule citotoxice active.

În ce priveşte celulele B limfocitare, originea lor este în celulele hematopoietice. Procesul începe în ficat, între a VIII-a şi a IX-a săptămînă a vieţii intrauterine şi se continuă în măduva osoasă. Imediat ce se formează în ficat sau măduva osoasă, limfocitele pătrund în circulaţie şi migrează în organele limfoide: splină, ganglioni limfatici, plăcile lui Peyer şi alte ţesuturi limfatice; ele însoţesc celulele T în circulaţia limfovasculară. Expresia lor este în funcţie de gradul de diferenţiere; limfocitele B au molecule de anticorpi la suprafaţa lor — receptori pentru un anumit antigen. Se estimează că numărul limfocitelor capabile să lege un determinant antigen este de 10^8. Producţia de anticorpi implică recunoaşterea de către antigen a clonei specifice limfocitului B şi expansiunea clonală rapidă a limfocitului respectiv urmată de conversiunea în celulă plasmatică producătoare de anticorpi. Prezentarea antigenului la limfocit este efectuată de un macrofag sau o celulă accesorie. Activarea limfocitului B necesită ajutorul setului de limfocite T, al celulelor helper sau inductoare, care probabil au receptori pentru antigene la suprafaţa lor. Efectul celulelor helper poate fi blocat de celulele T supresoare. Eliberarea factorilor supresori inhibă expansiunea clonală şi formarea de celule plasmatice producătoare de anticorpi.

Limfocitele B includ de asemenea, celule capabile să formeze anticorpi contra determinantului antigenic al moleculei de anticorp. Anticorpii care recunosc această parte se numesc anticorpi antiidiotipici, serologic identificabili configuraţiei regiunii de legare a antigenului de anticorp.

Treapta finală în diferenţierea limfocitelor B este formarea celulelor plasmatice producătoare de anticorpi, dar un număr de limfocite activate nu ajung la acest stadiu. Sînt celule cu viaţa mai lungă, celule cu memorie, responsabile de răspunsul cu anticorpi în expunerea secundară la antigene. Dinamica celulelor B îşi schimbă funcţia cu vîrsta şi expunerea la antigene. Imunizarea copiilor cu antigene proteice induce răspunsul IG M; progresia este înceată pentru răspunsul pe Ig G, Ig A, fiind ultimele care se maturizează. După observaţii se estimează că Ig M apar la 1 an, Ig G de la 5 la 7 ani şi Ig A de la 10 la 14 ani.

S-au evidenţiat segmentele genetice care determină producerea imunoglobulinelor specifice, ceea ce deschide orizonturi noi în terapie.

Scanned with OKEN Scanner

Unele tulburări sînt asociate prezenței de anticorpi contra constituentelor normale ale organismului. Acești anticorpi se numesc autoanticorpi, ceea ce implică reactivitatea cu un antigen particular prezent în celulele normale. Se poate sugera că autoanticorpii se formează contra unei molecule alterate, dar acești anticorpi obișnuit nu reacționează decît cu antigenele strict specifice afecțiunii, dar s-ar putea ca acestea să determine reacții încrucișate cu antigenele normale, ipoteză dificil de demonstrat. Limfocitele producătoare de autoanticorpi apar și în cursul formării unor tumori; autoanticorpii pot fi de asemenea iatrogeni în sensul că apar după tratamente medicamentoase sau după transplanturi. Se sugerează totuși că bolile autoimune sînt spontane, determinate probabil genetic sau sînt exogene, induse după toate probabilitățile de un virus care stimulează răspunsul imunologic pentru un autoantigen. Mecanismele implicate sînt complexe și dificil de explicat. Autoantigenele sînt prezente în organism; ele necesită o prezentare la limfocit ca orice antigen, iar limfocitul trebuie să aibă receptori imunoglobulinici pentru acest antigen particular. Activitatea clonală restrînsă este datorată probabil activității inadecvate a celulelor supresoare.

În patologia endocrină este inclus un număr de afecțiuni asociate reacțiilor autoimune: boala Graves, mixedemul primar, boala Hashimoto, hipotiroidismul idiopatic, boala Addison idiopatică, hipoparatiroidismul idiopatic, hipogonadismul hipergonadotrop al femeii, diabetul insulinodependent și probabil unele cazuri de panhipopituitarism. Mai studiate au fost afecțiunile tiroidiene. Primele cercetări ale lui Roitt și colab. din 1956 au detectat anticorpi antitiroglobulinici în boala Hashimoto. Aproximativ în aceeași perioadă se obțineau tiroidite la iepurii imunizați cu omogenate de glandă tiroidă; Adams și Purves izolau în serul bolnavilor cu boala Graves un tireotrop particular, numit LATS, care cauza o stimulare prelungită tiroidiană, factor dovedit ulterior a fi un anticorp. Denumirea acceptată în prezent este de anticorp (antibody) stimulator al tiroidei sau TSAb.

TSAb a fost în mod deosebit cercetat pentru că este o Ig G a cărei unică acțiune și expresie clinică este de hipertiroidism. Simulează acțiunea TSH-ului prin creșterea producției de AMPc, formarea picăturilor de coloid și fixarea iodului în tiroidă, acțiunile esențiale fiind identice TSH-ului. Cercetările au fost concentrate asupra identificării antigenului și acestea au dus la rezultatul că este receptorul TSH-ului endogen. A fost utilizat un mare număr de termeni pentru această imunoglobulină, dar termenul cel mai apropiat rămîne cel de TSAb.

S-au mai identificat anticorpi care determină alte acțiuni tireotrope, dar nu hipertiroidie, ci numai modificări în creșterea de volum a glandei tiroide, Graves cu gușe, boala Hashimoto sau din contră, atrofia glandei tiroide. Acești anticorpi apar corelați efectului de creștere a TSH-ului și nu sînt detectați prin metode utilizate pentru măsurarea legării de receptor.

Nu este clar de asemenea de ce nu s-au găsit imunoglobuline similare care să acționeze la nivelul receptorilor pentru alți hormoni de tip glicoproteic, asemănători TSH-ului, cum ar fi gonadotropi pituitari sau choriali.

Mai sînt și alți anticorpi: anticorpii antitiroglobulinici, prezenți atît în boala Graves cît și în Hashimoto, anticorpii microzomali prezenți în 95% din cazurile cu Hashimoto, 90% cu mixoedem idiopatic și 80% din bolnavii cu Graves; anticorpii nucleari și alții.

Scanned with OKEN Scanner

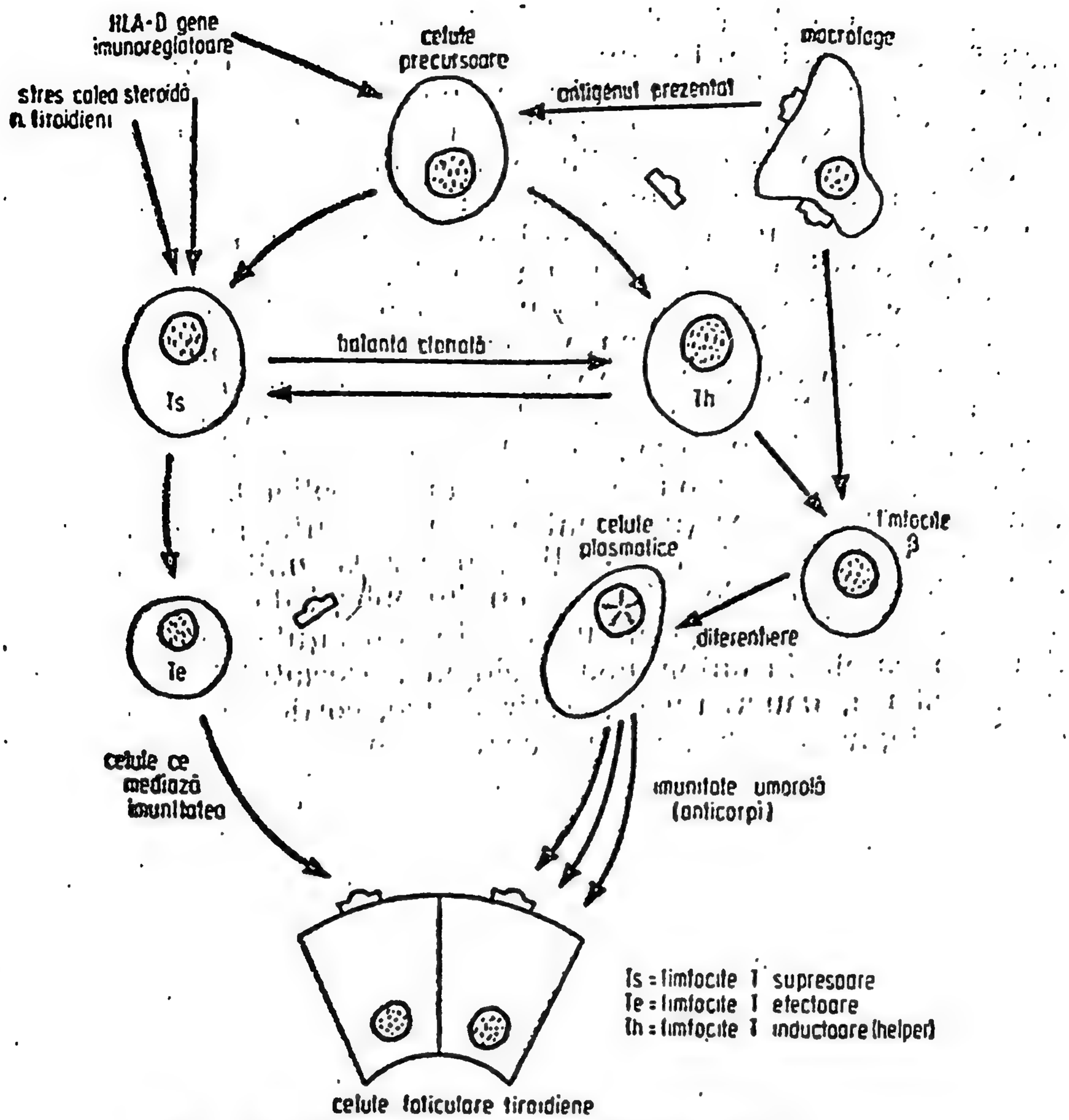


Fig. 12. Mecanisme sugerate în răspunsul imun.

În ce privește mecanismul, se sugerează că limfocitele B, precursorii celulelor plasmatice producătoare de anticorpi, sînt controlate de subseturile limfocitelor T. Celulele helper ajută limfocitele B de a se diferenția în celule plasmatice, pe cînd celulele supresoare limitează reacția imună la „non self" și probabil supresează imunitatea la „self". Apare că acțiunea celulelor supresoare asupra limfocitelor B se realizează prin celulele helper; de asemenea că celulele supresoare exercită control și asupra celulelor T efectoare, responsabile cu citotoxicitatea directă (fig. 12). În boala Graves ca și în Hashimoto, ambele mecanisme imunologice par afectate: imunitatea mediată celular și mecanismele umorale. Cauzele sînt încă neclarificate. Sînt trei ipoteze în discuție:

a. vechea teorie a lui Burnett, a delecției clonale, după care limfocitele T reactive ar fi eliminate sau permanent blocate în timpul vieții fetale și dezvoltarea prin mutație a unei clone autoreactive;

b. a doua ipoteză este a balanței clonale, balanța între limfocitele T inductoare sau helper și celulele supresoare, care controlează și celulele efectoare. În aceste situații răspunsul imun este datorat unei deficiențe în celulele supresoare, deci dezechilibrului dintre celulele helper și supresoare;

c. a treia ipoteză include primele două menţionate: predispoziţie genetică cu apariţia prin mutaţie a unei clone autoreactive a celulelor helper şi în acest fel controlul imun devine inadecvat. Defectul de supresor poate fi agravat prin stres, biologic — viral — sau emoţional. Stresul ar putea acţiona în relaţia dintre hormoni şi statusul imunologic.

În patologia autoimună endocrină asociaţiile autoimune sînt frecvente; în aceste multiple reacţii organice (MOR) pot fi asociaţii între patologia tiroidiană şi corticosuprarenală, tiroidiană şi mucoasă gastrică, suprarenală şi paratiroidiană sau ovariană şi altele. Un aspect cercetat este dacă anticorpii reacţionează cu fiecare organ în parte sau dacă un acelaşi anticorp nu recunoaşte un antigen comun în variatele organe.

Într-un studiu recent s-a arătat că unii anticorpi monoclonali umani, care reacţionează cu organe specific, pot reacţiona cu multiple organe endocrine, ceea ce ar putea explica unele poliendocrinopatii autoimune. In aceste multiple reacţii organice recunosc antigene în pituitară, tiroidă, mucoasă gastrică, intestin subţire, pancreas, unii autoanticorpi reacţionînd şi în culturile de celule — cu fibroblaşti de embrion uman. Observaţiile ar explica cel puţin unele din asociaţiile autoimune deseori întîlnite în patologia autoimună tiroidiană, asociaţiile cu patologia de mucoasă gastrică, pancreatice, paratiroidiene, corticosuprarenale, cu miastenia şi altele; acestea însă nu sînt confirmate.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPEUTICA BOLILOR ENDOCRINE

C. DUMITRACHE

GENERALITĂȚI

Terapeutica endocrină, ca oricare alt capitol al terapeuticii, se bazează pe dictonul: „fără un diagnostic precis nu există o terapie corectă".

Progresele științei, în general, și ale endocrinologiei, în special, au făcut ca celebra frază a lui Bérard *„medicina este o artă care vindecă uneori, ușurează adesea și consolează întotdeauna"* să fie depășită, terapia modernă caracterizîndu-se printr-un grad major de eficiență, cu adresabilitate directă factorilor și mecanismelor de producere ale bolii, bazată pe o concepție bine conturată, folosind metode și mijloace specifice.

Menționăm de asemenea individualizarea terapeutică, pornind de la ideea *„că avem bolnavi de tratat și nu boli"*.

Concepția ce stă la baza măsurilor terapeutice recunoaște polivalența bolii endocrine, se adresează glandei lezate — caracter local —, sistemului de funcționalitate căruia glanda respectivă îi aparține, întregului organism — caracter integrativ.

Insistăm asupra interesării generale ce decurge din procesul morbid endocrin.

Pornind de la ideea că patologia endocrină, în mare parte, este o patologie de feedback și terapia recunoaște aceleași principii cibernetice.

Putem afirma astfel că medicul prin actul terapeutic se situează *„în rolul unui regulator care intervine din afară în corectarea unor informații și a unor mecanisme perturbate în interiorul sistemului endocrin și a conexiunilor sale cu restul organismului, — caracteristice procesului de îmbolnăvire — ... ca un factor care vine să corecteze tendința spre entropie a unui sistem în care scade organizarea specifică* (Milcu).

Permanent, în terapia bolilor endocrine și în utilizarea medicației hormonale sau antihormonale, trebuie să ținem seama de apariția fenomenelor de retroacțiune sau de defrenare a lor, de acțiunea tropilor hipofizari (de menținerea troficității și stimularea biosintezei în glanda țintă) și de posibilitatea de apariție a atrofiei prin aport exogen de hormon omolog sau a hipertrofiei de compensație, al dezinhibiției centrilor endocrinoreglatori prin administrarea prelungită de hormoni exogeni (fenomenul de rebaund). Totul — în contextul integrării țesutului endocrin în momentul biologic propriu organismului.

Terapia endocrină este curativo-profilactică.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia bolilor endocrine se bazează pe unitatea organism-mediu, avînd o rază mare de interesare, de la factorii genetici şi combaterea lor, la măsurile de igienă generală şi alimentară, la acţiunile antiepidemice etc.

Pe lîngă profilaxia factorilor morbizi iniţiali, trebuie să se urmărească „profilaxia complicaţiilor, a sechelelor, a evoluţiei de la uniglandular la pluriglandular, de la endocrinopatie la visceropatie".

Baza teoretică a terapiei endocrine este rezultanta unităţii organism-mediu, a părţilor din organism, ca şi a celei curativo-profilactică şi mai ales, unitatea celor două sisteme de integrare: nervos şi endocrin.

METODE TERAPEUTICE

Metodele uzitate în terapia endocrină, în parte, sînt împrumutate din terapia generală — metode nespecifice, majoritatea sînt însă tipice domeniului — metode specifice.

Metode nespecifice: • *Terapia chirurgicală* se adresează tuturor glandelor endocrine, practicîndu-se în tumori, hiperplazie sau procese distrofice, cu distrucţie globală sau parţială.

Prezintă un specific care a făcut din chirurgia endocrină o specialitate de sine-stătătoare, cu particularităţi date de funcţionalitatea sistemului endocrin şi ale modului său de integrare.

Menţionăm că:

— în tumorile hiperfuncţionale există inhibiţie şi/sau atrofie a ţesutului normal, sau a glandei ori a glandelor contralaterale;

— în tumorile hipofuncţionale sau afuncţionale se produce hiperplazia ţesutului sau glandei sănătoase;

— în hiperplazii intervenţia se adresează întregului ţesut glandular, indiferent de numărul de glande de acelaşi tip.

Este o metodă arareori singulară, frecvent asociată cu o metodă specific endocrină.

• *Chimioterapia* este uzitată în tratamentul endocrinopatiilor inflamatorii — antibiotice, acid acetilsalicilic, salicilaţi, fenilbutazonă etc. — sau ca blocant al biosintezei în hiperfuncţiile endocrine: antitiroidiene de sinteză (metil, propiltiouracil, imidazol etc.) sau inhibitori ai biosintezei corticosuprarenale (O'p'DDD, metyrapone, aminoglutetimidă etc.) sau ai prolactinei (bromergocriptina).

Menţionăm eficienţa acestei terapii în special în perioada administrării.

• *Fizioterapia* foloseşte diferite tipuri de radiaţii în tratarea bolilor endocrine. Cea mai frecventă este roentgenterapia în scop distructiv, în special asupra tumorilor, în primul rînd a celor hipofizare.

Pe lîngă iradierea externă se foloseşte iradierea internă cu ajutorul izotopilor radioactivi; iodul pentru tiroidă — în special în tumorile autonome hiperfuncţionale — şi implantul cu ytriu sau aur, în tumorile hipofizare.

• *Dietetica* face parte din arsenalul terapeutic al majorităţii bolilor endocrine. Astfel, se indică regimul hipocaloric în sindroamele hiperanabolice, cel hipercaloric în endocrinopatiile cu minus ponderal, hipoglucidic în diabet, hipersodat în insuficienţa corticosuprarenală cronică, mese frecvente în hiperinsulinism etc.

• *Climatoterapia* este un tratament adjuvant în terapia endocrină, cu rezultate remarcabile ale climatului marin în hipotiroidie sau ale climatului de cruţare — colinar, subalpin — în hipertiroidie, climax etc.

Scanned with OKEN Scanner

• *Psihoterapia* are un rol deosebit în combaterea tulburărilor de dinamică sexuală, de ameliorare a psihosindromului din tulburările de virilizare, din sterilitate, tulburări dismorfice etc.

• *Cultura fizică și sportul* își au rolul atît în combaterea excesului ponderal, cît și în menținerea sau dobîndirea unui echilibru fizico-psihic normal.

Metode specifice. Terapia endocrină recunoaște măsuri cu grad major de specificitate, caracteristice terapiei hormonale.

• *Metoda substitutivă* se bazează pe aportul exogen hormonal în combaterea insuficienței endogene. Necesită un diagnostic exact, o riguroasă dozare a minusului hormonal, o dinamică elastică, variabilă, pentru a putea surprinde momentul saturației hormonale și evitarea supradozajului, individualizare în funcție de condițiile climatice și necesitățile imediate, vitale, ale organismului.

Cînd substituția este prelungită — acoperind perioade întregi de existență — trebuie să ținem seama de modificările constelației endocrine personale în funcție de vîrstă, de necesarul hormonal, de proporțiile variabile, la diferite etape de viață.

Metoda substitutivă prezintă și dezavantaje legate de faptul că eficiența sa este limitată doar la perioada de administrare.

Substituția prelungită pune în repaus țesutul glandular sănătos prin mecanismul atrofiei de compensație (prin inhibiție de tropi).

Intermitența tratamentului substitutiv răspunde acestei particularități terapeutice, precum și evitării supradozajului.

Substituția, de principiu, este prelungită sau permanentă (toată viața) ca în mixedem, diabetul zaharat, hipo- sau agonadismul, insuficiența cronică corticosuprarenală etc.

• *Metoda stimulatorie* se bazează pe capacitatea reactivă a țesutului glandular stimulat și pe capacitatea stimulatoare a hormonilor utilizați.

Această metodă poate recunoaște factori naturali, cu acțiune indirectă ca: lumina, temperatura, altitudinea, alimentația ce determină hipertonie hipotalamică sau mijloace cu acțiune directă — realising factors sau tropi hipofizari, terapie curentă în insuficiența secundară testiculară sau ovariană, criptorhidie etc. Metoda poate da rezultate eficiente și de lungă durată.

Terapia de stimulare prelungită și excesivă poate duce la o epuizare funcțională a glandei stimulate, în special în cazul celor cu rezerve limitate.

Efectul stimulator al hormonilor proteici poate fi anulat prin apariția de anticorpi.

În caz de integritate morfologică și funcțională a glandei țintă, stimularea de durată poate duce la hiperplazie cu hiperfuncție. Efectul poate fi realizat endogen, de exemplu în hiperplazia bontului tiroidian posttiroidectomie, prin defrenarea de TSH, sau exogen, de exemplu, prin administrarea prelungită de ACTH în boli ca: astmul bronșic, leuconevroxită etc.

Tot ca metodă stimulatorie se citează inducerea fenomenului de rebaund prin blocare prealabilă a tropului hipofizar cu hormonul glandei țintă (inhibiție) și suprimare bruscă, ce determină defrenare hipofizară.

• *Metoda inhibitorie* se bazează pe mecanismul cibernetic de retroacție feedback și urmărește normalizarea unui plus hormonal și de masă glandulară, produs prin exces de factori stimulatori.

Inhibiția poate fi specifică, prin uzitarea hormonului elaborat de glanda țintă asupra tropului său hipofizar, sau nespecifică, prin inhibiție

Scanned with OKEN Scanner

uni- sau pluritropă, dată de doze crescute endo- sau exogene de hormoni circulanți. De exemplu, dozele crescute de cortizol inhibă ACTH-ul, dar totodată și ceilalți tropi hipofizari, prin inhibiție nespecifică, cu realizarea unui tablou clinic de insuficiență tiroidiană și gonadică.

Terapia inhibitorie hormonală pune în repaus sau diminuă funcționalitatea glandei interesate, dar totodată face substituție prin administrare exogenă și, în funcție de doză și durată, poate determina hiperfuncție iatrogenă.

De asemeni, o serie de produși cu acțiune inhibitorie pot acționa la mai multe niveluri, de exemplu cyproteronul acetat, scade secreția de LH, diminuează secreția de ACTH, pune în repaus gonada, inhibă periferic 5-alfa-reductaza, împiedicînd conversia testosteronului în dihidrotestosteron — forma activă.

Putem include în terapia inhibitorie și medicația cu barbiturice, tranchilizante, derivate rezerpinice etc., care scad tonusul hipotalamic și indirect diminuează funcționalitatea endocrină.

Pentru obținerea unor rezultate de durată, eficiente și prompte, metodele terapeutice se pot combina concomitent sau succesiv (terapia tulburărilor de ritm menstrual).

MIJLOACE ALE TERAPEUTICII ENDOCRINE

Din punct de vedere istoric, medicamentul endocrin a trecut prin trei etape de exprimare:

- *Organoterapia* — folosirea glandelor sub formă naturală, integrală, minimum preparate.

Prezintă dezavantaje evidente: masă inertă excesivă, conținut redus de substanțe active, alterare rapidă etc.

- *Opoterapia* — folosirea extractelor glandulare — medicație folosită în parte și în prezent — (pulbere de tiroidă, pulbere de retrohipofiză etc.) constituie un progres în raport cu organoterapia; ele au avantajul extractului total, cu păstrarea proporțiilor normale ale hormonilor, dar prezintă dezavantajul substanțelor inerte, al unei concentrații deficitare a substanțelor active, al posibilității creării de anticorpi.

- *Hormonoterapia* — treaptă superioară în terapia endocrină, prin folosirea hormonilor specifici, în doze individualizate, cu acțiune imediată sau tardivă.

Hormonii pot fi naturali sau sintetici, administrați pe cale orală, parenterală, intravenoasă sau sînt vehiculați prin mucoasa nazală, vaginală sau percutan.

Fiecare hormon are vizavi de ceilalți hormoni relații sinergice sau antagoniste; acțiunea lor specifică se poate anula sau amplifica.

Hormonoterapia are unele riscuri: poate duce la sindroame iatrogene de hiperfuncțiune, cu dezechilibre secundare în diferite organe și țesuturi, cu consecințe funcționale și metabolice, uneori mai grave decît boala ce a indicat hormonoterapia.

Penetrarea hormonoterapiei în terapia generală face ca fiecare specialitate să folosească aceste produse, avînd obligația respectării cu strictețe a fiziologiei și farmacodinamiei specifice.

Datele de terapie generală vor fi individualizate, dezvoltate și interpretate în cadrul studiului patologiei speciale endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA HIPOTALAMUSULUI

M. COCULESCU

Hipotalamusul este o parte din diencefal care reprezintă locul principal de producţie a neurohormonilor, deci principalul sistem neuroendocrin de la mamifere şi om, cu rol în controlul aproape complet al secreţiei endocrine a hipofizei (el reprezintă calea finală comună prin care sistemul nervos central controlează sistemul endocrin dependent de hipofiză). În acelaşi timp, hipotalamusul coordonează eferenţele în sistemul nervos vegetativ simpatic şi parasimpatic. Tot în hipotalamus apar cantităţile cele mai mari de peptide cerebrale biologic active (de tipul opioidelor, al substanţelor similare hormonilor gastrointestinali şi al altor neuropeptide), cu rol de hormoni locali (cibernine) sau poate de neurotransmiţători.

Prin conexiunile sale nervoase cu sistemul limbic şi prin efectul direct cerebral al neuropeptidelor, hipotalamusul este implicat în reglarea comportamentului, a motivaţiilor fundamentale sexuale, de alimentare, aport hidric etc., în ciclul somn-veghe şi în procesele memoriei. Se discută tot mai mult relaţia hipotalamusului şi a sistemului neuroendocrin cu timusul în modularea răspunsului imunitar şi a toleranţei la „self", domeniu de pionerat al cercetării.

Rolul neuroendocrin al hipotalamusului a fost stabilit cu certitudine după localizarea neurosecreţiei conţinînd vasopresină şi oxitocină în nucleii hipotalamici şi sinteza acestor nonapeptide (soţii Scharrer, 1940; Du Vigneaud, 1950—1956). A urmat izolarea primilor neurohormoni hipofiziotropi în hipotalamus, respectiv liberinele TRH şi LRH (Guillemin R., Schally A. V., 1971) şi a primelor neuropeptide opioide, respectiv encefalinele (Hughes, Kosterlitz, 1975), cu receptorii lor. La aceste descoperiri o contribuţie importantă a avut-o stabilirea legăturilor neurovasculare dintre hipotalamus şi hipofiză, respectiv descoperirea sistemului vascular porthipotalamohipofizar, de către anatomistul român Gr. T. Popa şi U. Fielding 1930 şi a tractului supraopticohipofizar, de către R. Y. Cajal, 1911 şi I. T. Niculescu, 1925; Pines, 1925 şi Greving, 1926.

MORFOLOGIA HIPOTALAMUSULUI

Hipotalamusul este situat la baza ventriculului 3 cerebral între marginea anterioară a chiasmei optice şi marginea posterioară a corpilor mamilari; superior sulcusul hipotalamic îl desparte de talamus, iar inferior

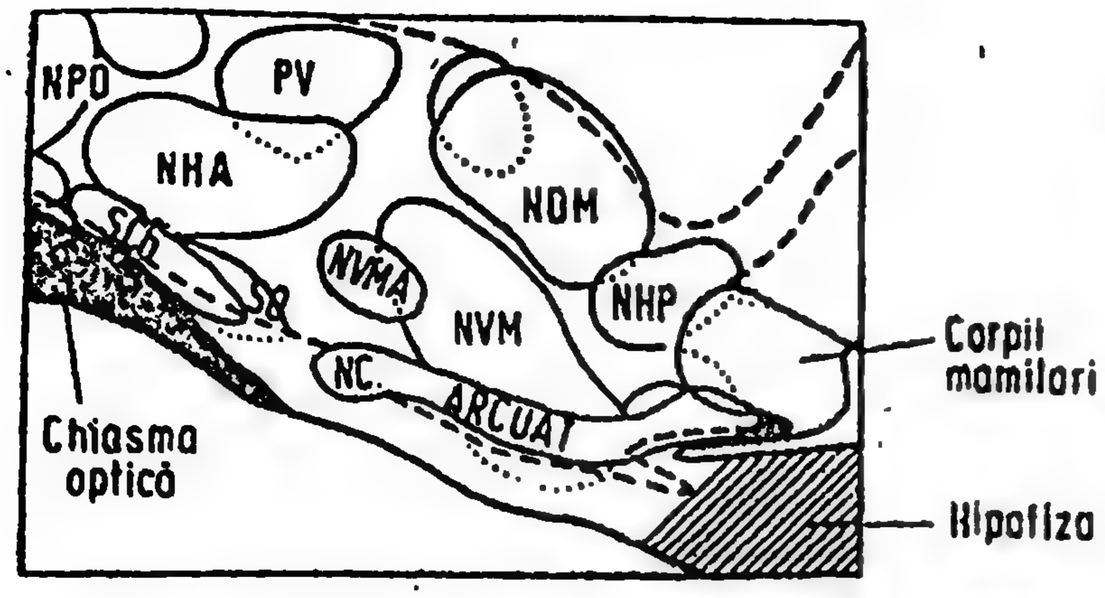


Fig. 13. Nucleii hipotalamici, secțiune sagitală aproape de linia mediană: PV = nc. paraventricular, SO = nc. supraoptic, SCh = nc. suprachiasmatic, NVM, NVMA = nc. ventromedial și ventromedial anterior, NDM = nc. dorsomedial; NPO = nc. preoptic, NHA = nc. hipotalamic anterior, NHP = nc. hipotalamic posterior (după Martin, Reichlin, Brown, 1978).

este acoperit de pia mater și este locul de implantare al tijei hipofizare în zona numită eminența mediană. La omul adult cîntărește 2,5 g, are o lungime de circa 15 mm și o lățime de circa 13 mm.

Nucleii și conexiunile hipotalamusului. Nucleii hipotalamusului au fost grupați în 4 zone: medială, laterală, anterioară (preoptică) și posterioară. Hipotalamusul medial conține majoritatea neuronilor care controlează funcția adenohipofizei, ca și receptorii funcțiilor viscerale; hipotalamusul lateral stabilește conexiunile cu sistemul limbic și mezencefalul; aria preoptică, imprecis delimitată, intervine în reglarea termică, cardiovasculară și a comportamentului sexual; corpii mamilari din hipotalamusul posterior nu au rol neuroendocrin cunoscut și sînt implicați în circuitele memoriei și ale sistemului limbic (fig. 13).

Hipotalamusul primește puține aferențe directe de la căile senzoriale; se cunosc tractul retinohipotalamic (care asigură sincronizarea la lumină a activității nucleului suprachiasmatic) și aferențele olfactive ale fasciculului medial al creierului anterior. Majoritatea celorlalte conexiuni sînt asociative cu structurile limbice și mezencefalice (fig. 14). Principalele eferențe efectorii sînt neuroendocrine și vegetative: astfel, tracturile supraopticohipofizar și tuberoinfundibular spre hipofiză și, respectiv, spre

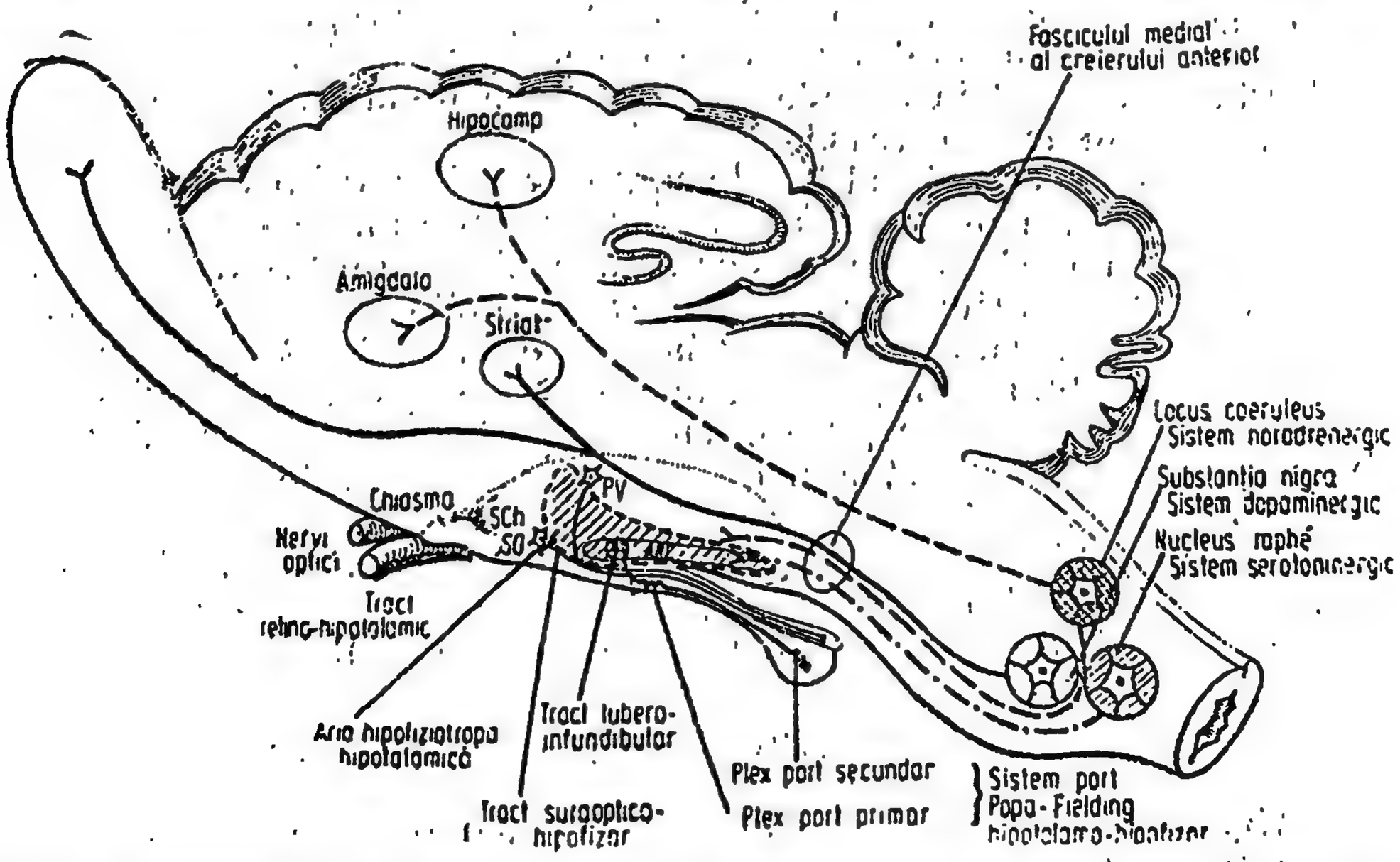


Fig. 14. Conexiunile hipotalamusului: SO = nc. supraoptic, SCh = nc. suprachiasmatic, PV = nc. paraventricular; ARC — nc. arcuat (modificat după Martin și colab., 1978).

Scanned with OKEN Scanner

vasele sistemului port-hipotalamohipofizar (neurosecreţie neurohormonală), iar eferenţele vegetative spre zonele visceromotorii din trunchiul cerebral prin formaţia reticulată (efluxul nervos simpatic şi parasimpatic).

Legătura hipotalamusului cu adenohipofiza este exclusiv vasculară şi se realizează prin sistemul port-hipotalamohipofizar Popa şi Fielding care este compus dintr-un plex primar de capilare în eminenţa mediană a hipotalamusului şi un al doilea plex capilar în adenohipofiză, cele două reţele vasculare fiind legate prin venele porte (v. fig. 14). Fluxul sangvin principal curge de la hipotalamus spre hipofiză, dar şi circulaţia inversă este constant prezentă, în cantitate mai mică. Eminenţa mediană este zona cea mai bogat irigată din tot organismul uman, cu flux sangvin de 0,8 ml/g/min.

Legătura hipotalamusului cu lobul posterior al hipofizei este în principal nervoasă, prin tractul supraopticoretrohipofizar, care are corpii neuronali în nucleii supraoptici, suprachiasmatici şi paraventriculari.

Legătura între lichidul cerebrospinal, compartiment aflat dincolo de bariera hematoencefalică şi sîngele sistemului port-hipotalamohipofizar, este asigurată printr-un transport de peptide de către tanicite, celule modificate ale ependimului ventriculului 3. În rest, joncţiunile ocluzive interependimare opresc comunicarea dintre hipotalamus şi ventriculul trei.

Microscopic distingem în hipotalamus neuroni cu axoni amielinici, fibre nervoase mielinice, nevroglii şi celule ependimare (prelungirile tanicitelor). Nucleii *magnocelulari* (supraoptic şi paraventricular) care produc vasopresină şi oxitocină conţin neuroni mari, cu granule secretorii mari cu Φ 1.000—3.000 Å. Nucleii *parvocelulari* care produc peptide hipofiziotrope şi dopamină conţin neuroni mici, dispersaţi difuz în hipotalamus, cu vezicule secretorii intermediare ca dimensiuni între cele vasopresinice şi cele cu mediatori chimici de tip acetilcolinic (Φ 500 Å). Celelalte neuropeptide hipotalamice (de exemplu, opioidele) apar în ambele tipuri de nuclei.

Consideraţii anatomofuncţionale. Deşi anatomic nucleii hipotalamici sînt bine definiţi, ei nu au o corespondenţă funcţională strictă nici în ceea ce priveşte producţia diferiţilor neurohormoni, nici în localizarea funcţiilor vegetative şi comportamentale. De exemplu, producţia neurohormonilor vasopresina şi oxitocina este localizată (în nucleii supraoptic suprachiasmatic şi paraventricular), pe cînd neurohormonii hipofiziotropi nu au un loc al sintezei bine delimitat. De aceea au fost elaborate *noţiuni operative anatomofuncţionale*, de exemplu, *„aria hipofiziotropă hipotalamică“*, care reprezintă o zonă din hipotalamusul mediobazal de formă semilunară ce cuprinde diverşi nuclei sau fragmente de nuclei, în care implanturile de adenohipofiză îşi menţin funcţia; deci este zona în care se produc hormonii hipofiziotropi şi în care are origine tractul tuberoinfundibular (v. fig. 14).

Pentru funcţiile vegetative hipotalamusul a fost împărţit de către R. Hess în două zone: *ergotropă* şi *trofotropă;* prima cuprinde zona posteromedială, care coordonează sistemul vegetativ simpatic; a doua zonă — anterolaterală, cu rol în coordonarea parasimpaticului. În ceea ce priveşte motivaţiile comportamentale, localizarea lor în „centrii“ setei, somnului, foamei, termici etc. este conceptual depăşită, cu toate că se recunosc unele roluri integrative predominante, de exemplu al nucleului dor-

Scanned with OKEN Scanner

solateral în producerea senzației de foame, al nucleului ventromedial în producerea senzației de saţietate, al nucleului suprachiasmatic în geneza ritmurilor biologice endogene.

NEUROSECREŢIA HIPOTALAMICĂ

Cuprinde la om şi mamifere 4 grupuri de substanţe: (v. tabel 2): a. neurohormonii neurohipofizari: vasopresina şi oxitocina; b. neurohormonii hipofizotropi, în majoritate peptidici (cu excepţia dopaminei) sînt numiţi liberine sau statine, primele cu rol de factori de eliberare („releasing"), ultimele cu rol de inhibare („inhibiting") a secreţiei hormonilor adenohipofizari; c. neuropeptidele cu rol paracrin (neuromodulatori), numite cibernine, sînt grupate în funcţie de asemănarea cu cele din alte organe — de exemplu, familia opioidelor, a hormonilor gastrointestinali, a izoreninei-angiotensinei; d. neurotransmiţătorii sinaptici, de tipul norepinefrinei, serotoninei, dopaminei, acetilcolinei, GABA (acidul gamma-aminobutiric). Mediaţia chimică purinergică locală şi peptidergică sînt în discuţie.

NEUROHORMONII NEUROHIPOFIZARI

Se numesc astfel, deoarece sînt sintetizaţi în hipotalamus, dar depozitaţi şi eliberaţi în circulaţia sangvină în neurohipofiză (atît în lobul posterior cît şi în eminenţa mediană). Arginin-vasopresina (AVP) şi oxitocina (OXT) sînt produse împreună cu proteinele transportoare specifice numite neurofizine, respectiv NSN (neurofizina stimulată de nicotină) pentru AVP şi ESN (neurofizina stimulată de estrogeni) pentru oxitocină. S-au descris fibre vasopresinice extrahipotalamice la om, care pot fi proiecţii ale neuronilor hipotalamici sau neuroni independenţi. Recent vasopresina şi oxitocina au fost găsite în medulosuprarenală.

Structura chimică: sînt nonapeptide ciclice înrudite (tabel 5). La unele vertebrate non-mamifere există alţi hormoni neurohipofizari înrudiţi cu cei de la om, respectiv arginin-vasotocina (AVT) ca precursor filogenetic al AVP, iar mezotocina, izotocina, glumitocina — echivalenţi ai oxitocinei. Relaţia structură-funcţie a fost studiată din 1954, de la sinteza oxitocinei; au fost produşi pînă în prezent peste 400 analogi sintetici.

Biosinteza. Locul de sinteză este pericarionul neuronilor magnocelulari din nucleii supraoptic şi paraventricular. Ca regulă, fiecare neuron produce un singur hormon neurohipofizar, alături de neurofizinele corespondente, dar sînt şi excepţii. Ca şi la insulină, sinteza începe cu un prehormon care are un mRNA specific; prin clivarea prehormonului, se desprind nonapeptidele active şi neurofizinele în timpul transportului prin flux axoplasmatic. Structura primară a propresofizinei, molecula precursoare a vasopresinei-neurofizinei, a fost determinată prin tehnica DNA recombinat. *Depozitarea* are loc în terminaţiile axonale dilatate din lobul posterior hipofizar. *Eliberarea* în circulaţie se face prin exocitoza conţinutului granulelor secretorii declanşată de influxul nervos, ultimul mediator fiind acetilcolina şi influxul ionilor de calciu. Timpul de înjumătăţire a nonapeptidelor circulante este de 5—10 minute la om. Sînt inactivate enzimatic sau eliminate în urină libere.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Structura chimică a neurohormonilor hipotalamici

Structura neurohormonilor neurohipofizari şi a unui analog sintetic	
AVP	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly—NH_2	arginin-vasopresina
OXT	Vys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly—NH_2	oxitocina
AVT	Cys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly—NH_2	arginin-vasotocina
Mesotocina	Cys-Tyr-Ile-Glu-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly—NH_2	mezotocina
DDAVP	Cys-Tyr-Phe-Glu-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly—H dextrogir	desmopresina (analog sintetic)
Structura neurohormonilor hipofiziotropi (Liberine şi Statine)		
TRH	pyro-Glu-His-Pro—NH_2	tireoliberina
LRH (GnRH)	pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly—NH_2	gonadoliberina
SRIH	H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys—OH	somatostatina
CRH	41 AA	corticoliberina
GRH	40 AA şi 44 AA	somatocrinina (somatoliberina)

Legenda: AA = aminoacizi

Rol fiziologic. *Vasopresina* este principalul hormon antidiuretic la mamifere şi om, prin acţiune la nivel renal; are şi alte acţiuni fiziologice cum sînt: eliberarea ACTH hipofizar şi potenţarea acţiunii corticoliberinei, reglarea hemodinamicii (efect vasoconstrictor) cu menţinerea tensiunii arteriale la depleţia lichidului extracelular şi efecte cerebrale directe asupra memoriei şi comportamentului, precum şi asupra permeabilităţii barierei hematoencefalice. Se discută rolul AVP în coagulare.

Efectul antidiuretic la om constă în resorbţia apei libere la nivelul tubilor colectori renali, ceea ce reprezintă fracţiunea reglabilă de circa 15% din ultrafiltratul glomerular. Vasopresina este singura substanţă cunoscută care poate negativa clearance-ul apei libere, adică reabsoarbe apa fără electroliţi.

Mecanismul de acţiune al vasopresinei constă în activarea la nivelul receptorului membranar a adenilatciclazei, cu formarea AMP ciclic, ca mesager intracelular de ordinul doi. Procesul este inhibat de prostaglandina E_2, hipokaliemie, unele medicamente (litium, demeclortetraciclină) şi este potenţat de indometacin.

Oxitocina asigură ejecţia laptelui în cursul suptului şi stimulează contracţia uterului la expulzia fătului. În absenţa oxitocinei, la maimuţa hipofizectomizată, laptele nu curge din sîn, dar naşterea are loc, probabil datorită oxitocinei produsă de făt. Se discută rolul oxitocinei în reglarea

Scanned with OKEN Scanner

gonadotropinelor. Nu s-a precizat rolul ei fiziologic la bărbat, nici fiziopatologia oxitocinei la om.

Reglarea secreției vasopresinei este independentă de a oxitocinei. Principalii factori de reglare sînt presiunea osmotică a plasmei și volumul sangvin eficace, care acționează pe osmoceptorii hipotalamici și respectiv pe baroceptori (în atriul stîng, crosa aortei și sinusul carotidian), realizînd un feedback cu secreția vasopresinei. În plus, vasopresina se eliberează în stres (la rîndul ei contribuind la eliberarea ACTH). Unele substanțe farmacologice stimulează eliberarea AVP, de exemplu: nicotina (tutun), angiotensina, opiaceele, carbamazepina clofibratul, iar alte substanțe o inhibă: alcoolul etilic, difenilhidantoina, naloxonul (antagonist al opioidelor).

În condiții fiziologice reglarea osmotică este cea mai sensibilă. Dacă crește cu 1% osmolaritatea plasmei (peste un prag osmotic de 287 Osm/l), concentrația AVP crește cu 1,85 ng/ml plasmă și se stabilește o corelație lineară între 1,5 și 20 pg AVP/ml. Reglarea volumetrică intră în joc mai greu, la un deficit de volum sangvin eficace de peste 10%, cînd eliberarea AVP va crește exponențial, ca să ajungă la un nivel de două ori mai înalt decît prin stimulare osmotică. Senzația de sete primară (prin deshidratare celulară) apare la o presiune osmotică mai mare decît cea la care începe eliberarea de AVP (299 mOsm/l față de 287 mOsm/l), iar neuronii implicați sînt în nuclei hipotalamici diferiți. Pe de altă parte, angiotensina este factor extracelular de declanșare a setei și în același timp eliberează AVP.

Oxitocina este eliberată printr-un reflex declanșat de supt sau de contracția uterină și este inhibată de stres. Hemoragia este factor comun de eliberare a ambelor nonapeptide.

Farmacologie. Lizin-vasopresina (hormonul antidiuretic de la suine) este utilizată în clinică, fiind sintetizată mai ușor decît AVP. Se utilizează și extracte din retrohipofiză, cu acțiune retard antidiuretică, injectabile intramuscular profund (de exemplu, *pitressin tannate uleioasă*). La doze farmacologice toți nonapeptizii neurohipofizari au atît efect antidiuretic cît și vasopresor, uterotonic și de ejecție a laptelui, doar raportul acestor activități diferă. La doze mari (de exemplu, 5—20 U.I.s.c.) vasopresina este vasoconstrictor puternic, producînd hipertensiune arterială, paloare marcată, accidente coronariene; de asemenea îi apar efecte oxitocice (fiind contraindicată la gravide), efecte peristaltice (care o indică în ileusul funcțional) și hemostatice (mai ales, prin venoconstricție, utilizate în tratamentul hemoragiilor varicelor esofagiene). Oxitocina este larg folosită în controlul travaliului gravidelor. Numeroși analogi au fost sintetizați pentru a potența unele efecte ale hormonilor naturali, de exemplu desmopresina (1-dezmino-D-arginin-vasopresina) are efecte antidiuretice mai mari, efecte presoare mai mici și efecte oxitocice neglijabile, fiind indicat în tratamentul diabetului insipid. În același timp, desmopresina păstrează efectul hemostatic prin acțiunea asupra factorilor coagulării și este indicată în unele coagulopatii.

NEUROHORMONII HIPOFIZOTROPI

Sînt factori de eliberare (liberine) sau de inhibare (statine) a hormonilor adenohipofizari, respectiv tireoliberina (TRH), gonadoliberina (LRH), corticoliberina (CRH), hormonul de eliberare al hormonului de creștere,

Scanned with OKEN Scanner

somatoliberina (GRH), somatostatina și o catecolamină: dopamina (cu rol de inhibare a eliberării prolactinei și TSH-ului). Sînt dovezi că există factori hipotalamici hipofiziotropi pentru eliberarea sau inhibarea fiecărui hormon adenohipofizar (gonadotropii și ACTH, care aparent nu depind decît de neurohormoni stimulatori, sînt inhibați de două cibernine: substanța P și endorfina). Pe măsura izolării și stabilirii structurii chimice, factorii hipotalamici capătă numele de hormoni (de exemplu, structura corticoliberinei și a somatoliberinei hipotalamice au fost stabilite recent la om).

Producția hormonilor hipofiziotropi nu este specifică hipotalamusului; ei pot apărea și în restul creierului (de exemplu, TRH, CRH somatostatina) sau în tractul gastrointestinal și pancreas (somatostatina, TRH, LRH, CRH) nervii vegetativi periferici și ganglionii vegetativi (somatostatina). În hipotalamus, factorii hipofiziotropi sînt localizați în pericarion și au rol de neurohormoni, care se eliberează în circulația portă pentru a regla, pe cale umorală, funcția adenohipofizei. În restul creierului, pancreas și în intestin, aceleași substanțe intervin ca hormoni locali — cibernine — sau poate ca neurotransmițători (sînt situați în sinaptozom sau în nervii vegetativi, de exemplu, somatostatina în nervul vag).

Structura chimică peptidică este cunoscută pentru cei 5 hormoni sintetizați menționați (v. tab. 1), care sînt deja utilizați în clinică. Se discută și existența unui inhibitor peptidic al eliberării prolactinei (PIF), diferit de dopamină.

Biosinteza hormonilor hipofiziotropi este în studiu. Locul sintezei în hipotalamus este pericarionul neuronilor parvocelulari din aria hipofiziotropă hipotalamică, ai căror axoni formează tractul tuberoinfundibular. Neurohormonii se eliberează în circulația sistemului port și posibil în lichidul cefalorahidian; unii axoni merg spre alți centri cerebrali. Timpul de înjumătățire a neurohormonilor hipofiziotropi din circulația sangvină este foarte scurt, de 5—15 minute, ceea ce a limitat inițial utilizarea lor în clinică.

Rol fiziologic și fiziopatologic. Neurohormonii hipofiziotropi controlează aproape complet secreția adenohipofizei, tonusul lor fiind predominant stimulator, cu excepția efectului asupra prolactinei care este predominant inhibată. Lipsa hormonilor hipofiziotropi va determina o insuficiență adenohipofizară severă cu hiperprolactinemie. Factorii „de eliberare" și de „inhibiție" acționează ca factori trofici hipofizari, atît asupra eliberării hormonale, cît și asupra biosintezei și diferențierii celulelor adenohipofizare. În condiții patologice o stimulare prelungită adenohipofizară determină hiperplazia glandei și este posibil să intervină în patogenia adenoamelor hipofizare.

Nu există o specificitate strictă a efectului neurohormonilor hipofiziotropi, așa cum ar sugera numele lor, cu excepția probabil a gonadoliberinei (LRH), care acționează asupra ambilor gonadotropi. TRH stimulează atît secreția TSH, cît și a prolactinei, iar în condiții particulare a GH; ea are și efecte extrahipofizare certe. Somatostatina inhibă atît secreția GH, cît și a TSH și a numeroși hormoni extrahipofizari. Dopamina este principalul inhibitor cunoscut al prolactinei, dar inhibă și TSH și în parte gonadotropii (la nivel hipofizar).

De remarcat că pentru unii hormoni hipofiziotropi cum este somatostatina, concentrația lor sangvină depinde mai mult de producția din celulele gastrointestinale și pancreatice decît de sinteza cerebrală, însă

Scanned with OKEN Scanner

pentru rolul lor hipofiziotrop, esențială este concentrația din sîngele sistemului vascular porthipofizar nu din sîngele sistemic.

Prin intermediul neurohormonilor hipofiziotropi, ritmurile endogene biologice sincronizează activitatea endocrină, conexiunile nucleului suprachiasmatic avînd un rol deosebit, ca și influența glandei pineale asupra hipotalamusului. Astfel, secreția ciclică nictemerală a corticoliberinei asigură în ultimă instanță ritmul circadian al cortizolului (v. fig. 10), iar secreția pulsatilă ultradiană a LRH declanșează pubertatea (v. fig. 11).

Mecanismul de acțiune la nivelul celulelor hipofizare implică un receptor de membrană și formarea AMP ciclic sau eliberarea calciului și a calmodulinei ca al doilea mesager, ca și pentru alți hormoni peptidici (nu este necesară depolarizarea membranei celulare ca în medulosuprarenală și neurohipofiză (v. fig. 6).

Reglarea secreției și efectelor neurohormonilor hipofiziotropi reprezintă principalul mecanism de reglare a adenohipofizei. Activitatea neuronilor neurosecretori hipotalamici depinde de factorii nervoși și umorali, iar efectul lor asupra hipofizei depinde de starea receptorilor hipofizari.

Controlul nervos. Aferențele de la alte zone ale sistemului nervos central se exercită predominant prin trei tracturi nervoase cu origine în trunchiul cerebral: calea noradrenergică cu origine în „locus coeruleus", calea dopaminergică cu origine în „substanția nigra" și calea serotoninergică cu origine în „nucleus raphe" (v. fig. 14). (Sistemul neuronilor dopaminergici din nucleul arcuat hipotalamic nu face parte din aceste căi, ci reprezintă locul secreției dopaminei ca neurohormon, nu ca neurotransmițător). Spre exemplu, influența pinealei asupra hipotalamusului, menționată anterior, se realizează prin sistemul serotoninergic, iar secreția pulsatilă a LRH se datorește sistemului noradrenergic a cărui dezvoltare declanșează pubertatea.

Pe lîngă cei trei neurotransmițători menționați, norepinefrina, dopamina și serotonina a căror concentrație este de ordinul 10^{-12} la 10^{-15} M per mg proteine, nu se exclud influențele exercitate prin alți mediatori chimici: acetilcolina, inhibitorul GABA, aminoacizii glutamatul și glicina, purine. Aminoacizii neurotransmițători se află în concentrații mai mari, respectiv 10^{-6}—10^{-8} M per mg proteină. Aferențele nervoase, ca și numeroase substanțe farmacologice, eliberează unul sau mai mulți neurotransmițători care, la nivelul sinapselor axodendritice și axosomatice (și posibil axoaxonale) modulează activitatea neuronilor neurosecretori hipotalamici (peptidergici sau dopaminergici). Spre exemplu, serotonina eliberează corticoliberina, iar norepinefrina și acetilcolina o inhibă; de aceea antiserotoninicul ciproheptadină este util în tratamentul bolii Cushing netumorale. Serotonina stimulează factorul de eliberare al prolactinei, iar dopamina are rol de PIF (factor de inhibare), de aceea atît antiserotoninicele metergolina, cît și agonistul dopaminic bromocriptina, inhibă în final, secreția prolactinei. Stresul, somnul, exercițiul fizic, glanda pineală, acționează asupra neuronilor neurosecretori hipotalamici indirect, prin tracturile nervoase aferente.

Mecanismele umorale esențiale în reglarea neurosecreției hipotalamice sînt:

a. feedbackul lung negativ exercitat de hormonii glandelor endocrine țintă ale adenohipofizei, respectiv de cortizol, estradiol, dihidrotestosteron și testosteron sau catecolestrogeni, triiodotironină;

Scanned with OKEN Scanner

b. feedbackul scurt negativ exercitat de hormonii adenohipofizari: ACTH, LH;

c. feedbackul ultrascurt realizat de hormonii hipofiziotropi (LRH). Locul principal de închidere a feedbackurilor hormonale, în hipotalamus sau în hipofiză, este în discuție: se sugera în trecut că gonadele și cortico-suprarenalele sînt reglate în principal de hipotalamus, iar tiroida de hipofiză;

d. feedbackul pozitiv cel mai cunoscut este declanșarea secreției fazice, ovulatorii de LH și FSH de către estradiol. Se credea că locul închiderii feedbackului este un „centru ovulator" din zona preoptică hipotalamică. La primate, inclusiv la om, spre deosebire de șobolan, sînt multe argumente care arată că hipofiza poate fi locul unde se închide feedbackul pozitiv al estrogenilor, în condițiile unei secreții pulsatorii ritmice a gonadoliberinei (LRH) hipotalamice.

În mecanismele de feedback un factor esențial este străbaterea barierei hematoencefalică de către hormoni, fapt realizabil numai în eminența mediană a hipotalamusului, în organele circumventriculare sau prin transportul asigurat de tanicite.

Alți factori umorali nespecifici, cum sînt hipoglicemia sau concentrația a diverși aminoacizi sangvini sau a acizilor grași liberi, exercită o influență netă asupra secreției neurohormonilor hipofiziotropi, însă nu se știe cu certitudine dacă acționează direct sau prin neuronii modulatori monoaminergici (de exemplu, hipoglicemia insulinică are efecte mediate de sistemul noradrenergic central).

Rolul reglator al neuropeptidelor secretate paracrin în hipotalamus, cum sînt opioidele, este sigur, însă ponderea lor nu este precizată. Spre exemplu, metencefalina stimulează la om secreția prolactinei și GH și scade nivelul bazal al LH, FSH, ACTH, iar hormonii gastrointestinali, în general, cresc nivelul prolactinei și inhibă hormonul de creștere. Substanța P, concentrată în nucleul suprachiasmatic, blochează efectul de stimulare al LRH asupra LH. Efecte similare de inhibare a secreției LH via LRH au endorfinele. Beta-endorfinele (1 mcg/kg min) scad concentrația ACTH și a cortizolului plasmatic la om, acționînd asupra corticoliberinei prin receptorii delta-hipotalamici și stimulează secreția PRL theta GH, TSH prin receptorii miu-hipotalamici. Unele neuropeptide par să acționeze direct asupra hipofizei.

Reglarea receptorilor hipofizari pentru hormonii hipofiziotropi se realizează prin modificări ale numărului și sensibilității acestor receptori. Spre exemplu se poate bloca secreția de LH și deci, ovulația, mergînd pînă la o adevărată ovarectomie chimică, realizată de agoniști ai LRH cu durată lungă de acțiune tip (D-Trp^6 des Gly $NH_2^{10}Et$)-LRH sau D-Ser-(TBUS^6-des Gly NH_2Et^{10})-LRH (Buserelin) datorită competiționării cu LRH și a unei reglări „la nivel scăzut" al receptorilor. Prin același mecanism central omologul (D-Leu^6-des Gly $NH_2^{10}Et$)-LRH (Leuprolid) blochează funcția testiculară. În schimb, administrarea pulsatilă de LRH și a analogilor cu durată scurtă de acțiune are efect stimulator. Absența îndelungată a secreției hipofiziotrope are tendința, dacă persistă, să devină organică prin modificări la nivelul receptorilor hipofizari.

Farmacologie. Sinteza neurohormonilor hipofiziotropi și a neurotransmițătorilor care le reglează producția a determinat fabricarea a numeroși analogi sintetici ai LRH și TRH, cu activitate biologică mai mare sau mai mică, ca și a numeroși agoniști sau antagoniști ai mediatorilor chimici la nivel de receptori (tabelul 6). Unii dintre ei sînt deja utilizați

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6

Structura gonadoliberinei (LRH) şi a unor analogi agonişti şi antagonişti (modificat după Nillius S.J., 1984)

LRH(GnRH)	pGlu–His – Trp–Ser–Tyr–Gly–Leu–Arg–Pro – Gly–NH_2 (1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
Analogi agonişti	
(des-Gly–NH_2^{10})–LRH etilamid*	NH–CH_2CH_3
(D-Ala^6)–LRH	D-Ala
(D-Ala^6-des-Gly–NH_2^{10})–LRH etilamid	D-Ala NH–CH_2 CH_3
(D-Trp^6,des-Gly–NH_2^{10})–LRH etilamid	D-Trp NH–CH_2CH_3
(D-Ser(TBU)^6, des-Gly–NH_2^{10})–LRH etilamid (Buserelin)	D-Ser(TBU) NH–CH_2CH_3
(D-Leu^6, des-Gly–NH_2^{10}) LRH etilenamid (Leuprolid)	D-Leu NH–CH_2CH_3
Analogi antagonişti	
(D-Phe)^2–LRH	D-Phe
(D-Phe^2, D-Ala^6)–LRH	D-Phe D-Ala
(D-Phe^2, Pro^3, D-Phe^6)–LRH	D-Phe Pro D-Phe
(D-Phe^2, D-Trp^3, D-Phe^6)–LRH	D-Phe D-Trp D-Phe
(D-pGlu^1,D-Phe^2,D-Trp^{3,6})–LRH	D-pGlu-D-Phe D-Trp D-Trp

* Et-LRH = LRH etilamid.

în terapie sau în teste diagnostice clinice (TRH, LRH). În general, pentru efectul lor stimulator se folosesc liberinele naturale, cu acţiune mai scurtă, administrate pulsatoriu, adesea cu pompe automatizate portabile. Spre exemplu, somatoliberina (GRH 40) 1—3 μg/kg corp infuzată la fiecare 3 ore corectează nanismul prin deficit idiopatic de hormon somatotrop, iar administrarea pulsatorie de gonadoliberină (LRH) 5—15 μg i.v. la fiecare 9 ore induce ovulaţia şi poate declanşa pubertatea. Tireoliberina (TRH) poate fi administrată atît parenteral cît şi oral, iar gonadoliberina (LRH) şi analogii sintetici, atît parenteral cît şi intranazal. Buserelinul® şi Leuprolidul® şi alţi agonişti cu acţiune lungă, dacă sînt administraţi acut, au efecte de două ori mai puternice decît LRH ca eliberatori de LH, iar dacă sînt administraţi cronic, blochează eliberarea gonadotropilor şi funcţia gonadelor la ambele sexe, realizînd o adevărată gonadectomie chimică prin mecanism central, utilă în contracepţie, endometrioză, pubertate precoce, cancer de prostată.

NEUROCRINIA CIBERNINELOR

Neuropeptidele hipotalamice cu rol paracrin fac parte din sistemul neuroendocrin difuz cerebral şi extracerebral. Unele dintre ele de exemplu, familia proopiomelanocortinei (proopiomelanocortina, beta-lipotropina, endorfina, ACTH) şi bradichinina sînt localizate imunocitochimic predominant în pericarionul neuronilor din hipotalamus şi aria preoptică; altele, cum sînt encefalinele, CCK (colecistochinina), neurotensina, substanţa P, dar şi TRH şi somatostatina sînt distribuite larg în pericarionii

Scanned with OKEN Scanner

din întregul creier și măduva spinării, iar concentrația lor maximă este adesea în sinaptozomii și terminațiile nervoase, sugerînd, pe lîngă funcția paracrină, un rol posibil în neurotransmisie. Neuropeptidele similare cu cele din hipotalamus au fost identificate în țesuturi extracerebrale, respectiv în tractul gastrointestinal și pancreas (v. tabelul 2) sau în hipofiză (endorfinele, ACTH) sau în circulația sistemică și în epifiză (angiotensinele) sau în medulosuprarenală (encefalinele, vasopresina).

Remarcăm că același neuropeptid poate juca roluri diferite în funcție de locul și modul în care se produce: TRH și LRH au funcție de neurohormoni în hipotalamus, dar funcție paracrină (de hormon local) în restul creierului și intestin; somatostatina din hipotalamus are rol de neurohormon, cel din nervul vag are rol de neurotransmițător, cel din celulele pancreatice are rol de hormon dacă trece în circulație sau rol paracrin dacă rămîne în țesutul de origine.

Concentrația neuropeptidelor paracrine în hipotalamus este de același ordin cu neurohormonii hipofiziotropi, respectiv 10^{-12} la 10^{-15} M per mg proteină. Unele neuropeptide sînt la fel de concentrate în hipotalamus și pancreas (de exemplu, somatostatina); altele sînt în cantitate mai mare intracerebral decît gastrointestinal (CCK), iar altele sînt de 1.000 ori mai puțin concentrate în hipotalamus față de glandele lor de origine (de exemplu, insulina, ACTH-ul).

Structura chimică a neuropeptidelor paracrine este similară în toate țesuturile (v. tabelul 2).

Biosinteza a fost studiată pentru encefaline și pentru familia proopiomelancortinei-ACTH. Deși sînt înrudite, aceste două grupe de substanțe opioide derivă din precursori diferiți. Proopiomelanocortina (POMC) a fost izolată: ea conține 241 aminoacizi și se desface în beta-lipotropină (la rîndul ei sursă a beta-endorfinei), ACTH (la rîndul lui clivat în hipotalamus în alfa-MSH și CLIP, fragmente POMC cu N terminal cu rol în reglarea corticosuprarenalei). În adenohipofiză, endopeptidazele opresc clivarea POMC la molecula ACTH, pe cînd în hipotalamus ACTH este degradat mai departe (fig. 15). Gena umană a POMC a fost izolată și clonată (1982). Pentru encefaline, pentapeptide cu secvența aminoacizilor din poziția 61—65 a beta-lipotropinei, s-au stabilit secvențele cDNA și mRNA care asigură sinteza moleculei precursoare (la nivelul medulosuprarenalei umane). Encefalinele nu au precursori comuni cu endorfinele.

Eliberarea neuropeptidelor din hipotalamus și creier în circulația sangvină (deci, rolul de neurohormoni) este în discuție, deoarece sursa

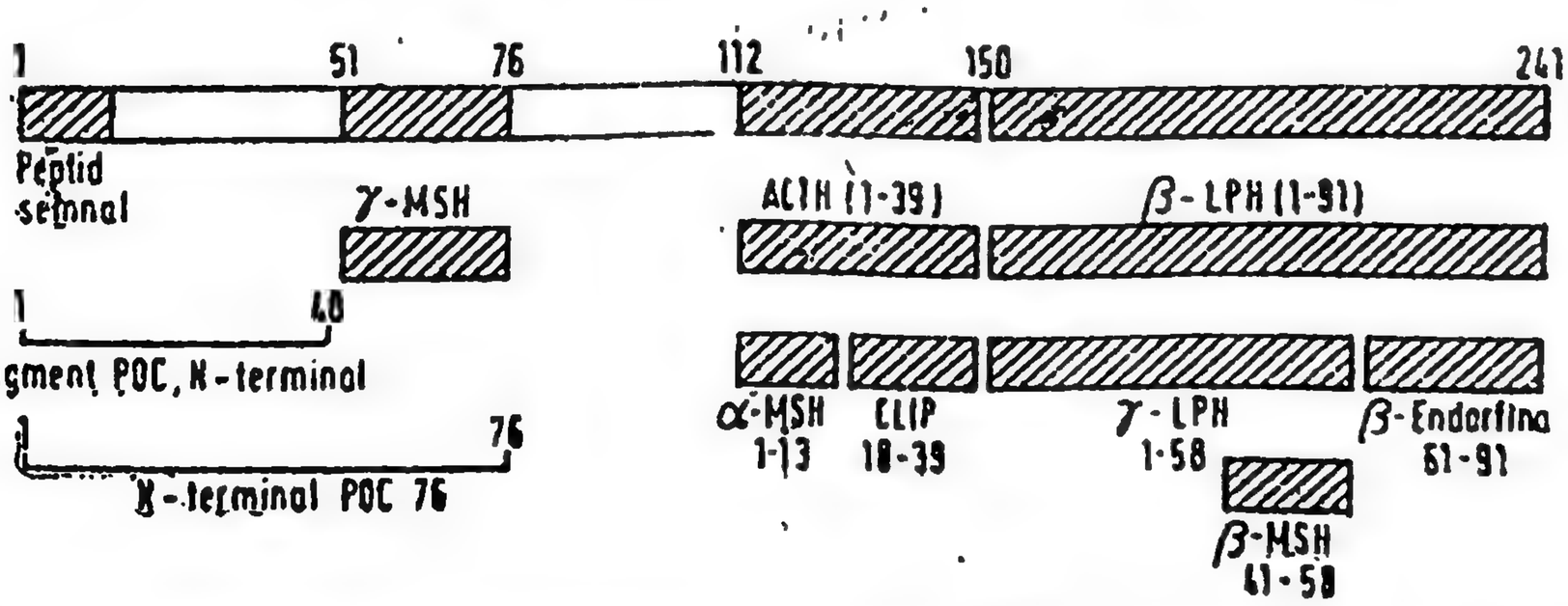


Fig. 15. Biosinteza familiei proopiomelanocortinei (POMC) (ipoteza Nakanishi, 1979 completată cu Lowry, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

neuropeptidelor circulante pare a fi extracerebrală. În sînge circulă cantităţi dozabile de somatostatină, neurotensină (20—80 pM/l), VIP, bombesină, substanţe P, TRH, encefaline.

Rolul fiziologic şi fiziopatologic al neuropeptidelor paracrine (al „cyberninelor") este în studiu. Efectele de tip farmacologic indică un rol în reglarea secreţiei hipotalamo-hipofizare, prezentat anterior. Alte roluri sînt: (*a*) inducerea analgeziei (beta-endorfina şi dinorfina), (*b*) provocarea crizelor comiţiale (metencefalina şi leuencefalina), (*c*) autoreglarea circulaţiei cerebrale (VIP, posibil neurotensina, angiotensina, bradichinina, substanţa P), (*d*) memoria şi procesul de învăţare motivat de frică, foame sau sex (fragmentul 4—10 ACTH, vasopresina, desmopresina), (*e*) comportamentul de alimentare (CCK, TRH, insulina sînt factori de saţietate, iar beta-endorfina factor de foame, blocată cu succes cu nalaxon), (*f*) setea (angiotensina II), (*g*) termoreglarea (hipotermina este reglată de bombesină, neurotensină, beta-endorfină, hipertermia poate fi provocată de TRH). Neuropeptidele secretate paracrin pot fi marcaje neuronale în unele boli; astfel în sindromul Huntington, scad concentraţiile substanţei P, CCK şi metaencefalinei din globus palidus; în sindromul Alzheimer scade concentraţia somatostatinei din hipocamp. Valoarea fiziopatologică a acestor date nu este precizată. S-a sugerat că tulburările psihice din boala Cushing sînt agravate de suprarenalectomie datorită creşterii concentraţiei centrale a familiei ACTH-endorfine-POMC. Toate efectele farmacologice menţionate apar numai la injectarea neuropeptidelor în spaţiul lichidului cerebrospinal.

Locul de acţiune a neuropeptidelor este deci dincolo de bariera hematoencefalică, pe receptorii ţesutului nervos adiacent locului lor de secreţie. Aceasta este caracteristica funcţiei paracrine (neurocrine).

Receptorii peptidelor opioide sînt de tip miu (μ), theta (δ) şi kappa (κ). Primii mediază efectele analgetice, stimularea secreţiei de PRL, GH, TSH, efectele cardiovasculare şi respiratorii şi au ca ligant endogen beta-endorfina; receptorii theta mediază crizele electrice şi inhibiţia tonică a corticoliberinei şi au ca ligant metencefalina, iar receptorii κ mediază inhibiţia AVP a LRH şi au ca ligant endogen dinorfina. Endorfina acţionează pe toate tipurile de receptori. Identificarea receptorilor a precedat descoperirea encefalinelor, iar ulterior identificarea în creier a receptorilor pentru CCK şi insulină a dus la detectarea acestor peptide în creier.

Farmacologia clinică a neuropeptidelor paracrine este relativ limitată, deoarece administrarea lor sistemică produce efecte minime, iar injectarea lor dincolo de bariera hematoencefalică (de exemplu, în lichidul cerebrospinal) este dificil de utilizat în terapeutică. Blocantul receptorilor opioizi, naloxonul, este utilizat în clinică de exemplu, în tratamentul obezităţii, iar analogi sintetici ai metencefalinei au fost administraţi la om experimental (D-Ala-Me-Phe^4).

NEUROTRANSMIŢĂTORII

Neurotransmiţătorii hipotalamici au fost prezentaţi la capitolul de reglare a neurohormonilor hipofiziotropi. Ei sînt depozitaţi în fibrele nervoase mielinice ale tracturilor aferente hipotalamusului în zona sinaptozomilor, dar şi în fibrele neuronilor amielinici neurosecretori. Remarcăm că intervin nu numai în reglarea funcţiei neuroendocrine a hipotalamu-

Scanned with OKEN Scanner

sului, ci și în asigurarea funcțiilor vegetative (termoreglare, coordonarea cardiovasculară) și comportamentale hipotalamice (ciclul somn-veghe, foamea și setea, procesele de memorie). De altfel, concentrația neurotransmițătorilor clasici din hipotalamus (norepinefrină, dopamină, serotonină, acetilcolină) este mai mare decît a neurohormonilor (respectiv 10^{-9}—10^{-10} M/mg proteină față de 10^{-12}—10^{-15} M/mg proteină), iar concentrația tisulară a aminoacizilor neurotransmițători (GABA, glicina, glutamatul) este și mai mare (10^{-6}—10^{-8} M/mg proteină).

Farmacologic principalul mod de intervenție asupra funcțiilor hipotalamice se realizează prin agoniști sau antagoniști ai neurotransmițătorilor care trec bariera hematoencefalică (de exemplu, clonidină și respectiv fentolamină pentru norepinefrină, bromocriptină și clorpromazină pentru dopamină, quipazinul și respectiv ciproheptadina pentru serotonină etc.).

SINDROAME HIPOTALAMICE

Acestea se împart în două categorii: unele se datorează disfuncției neuronale, altele leziunilor structurale. Manifestările clinice sînt în majoritate comune și constituite într-o asociere de tulburări endocrine, neurovegetative și comportamentale corespunzătoare funcțiilor hipotalamusului, la care se pot adăuga pentru leziunile organice semnele neurooftalmice ale suferinței structurilor nervoase învecinate și semnele specifice agentului etiologic (tumoral, traumatic, granulomatoză, infecțios, vascular etc.).

Cea mai frecventă și precoce manifestare endocrină hipotalamică este perturbarea funcției reproductive. Orice deficit gonadic funcțional, incluzînd amenoreea secundară și infertilitatea prin anovulație, este considerat o manifestare hipotalamică, dacă în gonade și hipofiză nu sînt depistate leziuni organice, și poate fi corectat cu o medicație de tip neuroendocrin: cu agoniști ai neurohormonului dopamina (bromocriptina), stimulatori ai neurohormonului LRH (clomifenul) sau chiar neurohormoni (analogii LRH). După patologia tiroidiană endemică, aceasta este cea mai frecventă patologie endocrină.

Patognomonice pentru hipotalamus sînt diabetul insipid cranial și, în parte, pubertatea precoce adevărată. Insuficiența neurohormonilor, hipofiziotropi (parțială sau globală) se manifestă clinic nespecific, ca o insuficiență hipofizară, care este adesea însoțită, în mod caracteristic, de galactoree, dar și această asociere necesită un diagnostic diferențial complex. Asocierea sindromului neurologic vegetativ-metabolic și psihic indică hipotalamusul ca origine a perturbării endocrine, dar la rîndul lor impun un diagnostic diferențial cu alte boli cerebrale, deoarece hipotalamusul este calea finală comună pentru manifestarea endocrină a tuturor bolilor sistemului nervos central.

SECȚIUNEA TIJEI HIPOFIZARE LA OM

Etiopatogenie. Sindromul clinic este relativ recent izolat. În forma sa pură apare consecutiv intervențiilor chirurgicale pe tija hipofizei care se practică (de altfel, tot mai rar), în cancerul de sîn și retinopatia diabetică gravă. Cauzele naturale care distrug tija hipofizară: tumori, in-

Scanned with OKEN Scanner

filtrații granulomatoase, traumatisme, produc un sindrom de secțiune a tijei hipofizare impur, asociat cu leziuni simultane și independente în hipotalamus și hipofiză.

In forma sa pură acest sindrom este o expresie a întreruperii circulației porte hipotalamohipofizare și a tractului supraopticoretrohipofizar, cu deficitul neurohormonilor ariei hipofizotrope și a vasopresinei; apar și leziuni necrotice parțiale, secundare, în adenohipofiză. Existența acestui sindrom demonstrează dependența hipofizei de hipotalamus.

Tablou clinic. La 80% dintre pacienți se dezvoltă diabetul insipid. La jumătate din cazuri instalarea lui are loc în trei etape: întîi o poliurie tranzitorie prin inhibiția eliberării vasopresinei datorată secționării, apoi o perioadă de control normal al diurezei, prin eliberarea vasopresinei din axonii care degenerează și, în final, poliurie și polidipsie persistentă prin deficit de vasopresină. Dacă secționarea tijei hipofizare este joasă, tangentă cu diafragmul sellae, diabetul insipid nu apare; persistă axoni care eliberează vasopresina la nivelul eminenței mediane.

Amenoreea este constantă. Caracterele sexuale secundare se mențin mai mult timp, comparativ cu cazurile hipofizectomizate. Gonadotropii urinari, deși scad, sînt încă detectabili. Gonadotropii serici și urinari cresc după stimularea cu LRH sintetic, dar rămîn scăzuți dacă administrăm clomifen (care acționează pe hipotalamus). Insuficiența corticosuprarenală, totdeauna prezentă, se dezvoltă lent. Cortizolemia plasmatică și 17 hidroxisteroizii urinari scad, după o tranzitorie creștere, datorată stresului chirurgical. Pacienții răspund slab la stimularea cu metirapon (feedbackul cortizolic diminuat), dar răspund la stimularea cu vasopresină (care are și rol de corticoliberină la doze farmacologice de 10 U.I. s.c.). Insuficiența tiroidiană nu este constantă și este blîndă. După stimularea cu TRH sintetic (0,4 mg i.v.) nivelul TSH seric crește. Nivelul bazal al secreției hormonului de creștere este normal, dar GH nu crește în majoritatea cazurilor după stimularea prin hipoglicemia insulinică.

Nivelul prolactinei serice crește și frecvent apare galactoreea. Galactoreea și hiperprolactinemia moderată (sub 100 ng/ml ser) întîlnite la mulți pacienți cu adenoame hipofizare nu reflectă natura lactotropă a acestor tumori, ci compresiunea exercitată de ele asupra tijei hipofizare. Explicația este întreruperea influențelor predominant inhibitorii pe care hipotalamusul le exercită asupra celulelor lactotrope. Clorpromazina, care induce secreția de prolactină printr-un efect hipotalamic, nu modifică nivelul prolactinei, pe cînd TRH îl crește.

Diagnosticul formei iatrogene se bazează pe anamneză.

Diagnosticul diferențial cu insuficiență hipofizară după hipofizectomia totală se face pe baza dozării prolactinei, care este scăzută în cazul hipofizectomiei totale și pe baza testelor de stimulare cu LRH, TRH și lizin-vasopresină. La aceste teste hipofizectomizații nu răspund, pe cînd în sindromul de secțiune a tijei, adenohormonii hipofizari cresc. În plus, după hipofizectomia totală semnele de debut sînt date de insuficiența corticosuprarenală acută, iar regresiunea caracterelor sexuale secundare este rapidă.

Evoluție. Sindromul este parțial reversibil prin regenerarea circulației hipotalamohipofizare. Degenerarea neuronilor tractului supraoptico-hipofizar este ireversibilă, însă diabetul insipid este adesea reversibil după luni sau ani, datorită neuronilor restanți vasopresinici (la secțiuni sub eminența mediană).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul este substitutiv, cu hormonii glandelor endocrine periferice și desmopresină. Substituția se începe cu preparate cortizonice.

Prognosticul quod ad vitam și quod ad functionem este bun, sub tratament.

DIABETUL INSIPID

Diabetul insipid (D.I.) este o boală datorată deficitului de sinteză și secreție a vasopresinei la nivelul hipotalamic sau a lipsei de răspuns la vasopresină a celulelor tubilor colectori renali. Prima formă numită *diabet insipid central* este o boală semnal, cu valoare patognomică în localizarea unei leziuni structurale la nivel hipotalamic; a doua formă numită *diabet insipid nefrogen* implică o patologie de receptor. Clinic, ambele forme se manifestă prin poliurie, subizostenurie, sete și polidipsie, iar fiziopatologic prin menținerea permanentă a clearance-ului apei libere pozitiv (diureză apoasă), fenomene care se corectează cu vasopresină numai în forma hipotalamică.

Termenul diabet insipid nu se aplică polidipsiei psihogene, numită uneori în mod eronat „diabet insipid funcțional", deoarece în diabetul insipid central există totdeauna leziuni organice în neuronii secretori de vasopresină. Etimologic „diabetul insipid" (*diabetes* = sifon, *insipidus* = fără gust) apare în opoziție cu poliuria cu gust dulce din diabetul zaharat *(diabetes mellitus)*.

Frecvența. D.I. cranial este o boală relativ rară, cu distribuție uniformă la ambele sexe.

Etiopatogenie. D.I. central poate fi dobîndit sau, mai rar, ereditar sau congenital (sub 1% din cazuri) (tabel 7). Forma ereditară la om cuprinde un grup de ereditate dominantă și unul cu transmitere autozomal recesivă; în acest ultim grup s-a descris și asocierea diabetului insipid (D.I.) cu diabetul zaharat (D.M.), atrofia optică (O.A.) și surdomutitate (D.I.D.M.O.A.D.). La om, forma familială de D.I. cranial se manifestă adeseori ca un deficit parțial de vasopresină, în timp ce la animale (șobolanii Brattleboro), există o lipsă a sintezei vasopresinei și a neurofizinei corespondente. Sinteza oxitocinei nu este afectată. În forma congenitală, D.I. cranial însoțește alte malformații (de exemplu, sindromul Laurence-Moon-Biedl).

Forma dobîndită a D.I. central implică agenți etiologici variați, pe primul plan fiind tumorile regiunii hipotalamice (mai ales, metastazele canceroase la adulți și craniofaringiomul la copii) și traumatismele cerebrale. La majoritatea pacienților adulți (67%) cauza nu poate fi depistată, este idiopatică (D.I. idiopatic reprezintă numai 30% dintre cazurile de la copii).

Mecanismele patogenice prin care variații agenți etiologici scad producția de vasopresină implică sau distrugerea neuronilor vasopresinici hipotalamici (formele dobîndite cu leziuni structurale decelabile) sau atrofia lor (formele primare idiopatice), sau defecte de biosinteză a vasopresinei cu hipertrofie neuronală (formele ereditare). Studii experimentale celebre au arătat că diabetul insipid se manifestă clinic numai dacă peste 90% din neuronii nucleilor supraoptic și paraventricular sînt distruși. O formă etiopatogenică experimentală, nouă, de D.I. este obținută prin imunizarea contra vasopresinei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7

Clasificarea etiopatogenică a diabetului insipid (D.I.) (schemă M. Coculescu)

Diabet insipid central (deficit hipotalamohipofizar de vasopresină)	
Dobîndit	— Tumoral — malign: metastaze (cancer pulmonar, mamar, digestiv) sau cancere primare — benign: craniofaringiom, adenoame hipofizare cu expansiune supraselară, pinealom, chisturi supraselare, gliom hipotalamic, gliom de nerv optic. — Traumatic: accidental sau chirurgical — Infiltraţii granulomatoase: histiocitoza X, sarcoidoza, leucemia, tuberculoza, sifilisul. — Infecţii: meningoencefalite (tuberculoase şi diverse), postvaccinări, sindromul Landry-Guillain-Barré. — Vascular: tromboze şi hemoragii cerebrale, sindrom Sheehan, anevrisme cerebrale, anemie drepanocitară — Potofilia prelungită (?)
Idiopatic	
Ereditar	— autozomal dominant şi autozomal recesiv. — congenital: sindrom Laurence-Moon-Biedl.
Diabet insipid nefrogen (tubi colectori renali insensibili la vasopresină)	
Ereditar **Dobîndit**	— legat de cromozomul X 1. Medicamentos: litiuni, deme-clocyclina, vinblastina, amfotericina B 2. Boli renale — insuficienţa renală cronică, faza poliurică (indiferent de etiologie, mai ales sindroamele tubulare şi interstiţiale) — insuficienţa renală acută în remisie, faza poliurică — leziuni renale în boli sistemice: amiloidoza, sarcoidoza. 3. Hipokaliemia. 4. Hipercalcemia.

D.I. nefrogen este de asemenea ereditar sau dobîndit. Forma ereditară are o transmitere legată de cromozomul X: deci boala se manifestă la băieţi şi este transmisă de femei. Există tulpini de animale cu D.I. nefrogen ereditar (şoarecii, D.I. +/+). Deficientul de bază apare la nivelul receptorilor vasopresinici ai tubilor colectori renali.

Aceeaşi lipsă de răspuns la vasopresină a celulelor tubilor colectori se poate dobîndi în condiţiile unor boli renale, în hipokaliemie, hipercalcemie şi la administare de medicamente care interferează cu receptorii vasopresinici renali (scad activarea adenilatciclazei) (v. tabel 7). Forma dobîndită a D.I. neurogen este mult mai frecventă decît cea ereditară, însă nu reprezintă o boală izolată, ci un sindrom component al bolii renale sau extrarenale cauzale.

Anatomie patologică. În D.I. cranial, la nivelul nucleilor supraoptic şi paraventricular hipotalamic, se găsesc leziunile bolilor cauzale, iar în forma primară idiopatică se găsesc o atrofie şi diminuare a numărului neuronilor din aceşti nuclei. În formele ereditare de D.I. cranial neuronii nucleilor supraoptic şi paraventricular sînt hipertrofiaţi.

Tablou clinic. Debutul este adesea brusc. Apare la orice vîrstă, însă rar la sugar.

A. Semnele derivînd din poliurie: (*a*) poliurie peste 2,500 ml/24 ore, frecvent 5—15 litri/24 ore, ziua şi noaptea, provocînd enurezis sau in-

Scanned with OKEN Scanner

somnii, cu subizostenurie; greutatea specifică 1001—1005 nu depăşeşte 1010; osmolaritate urinară 50—300 mOsm/l; (*b*) sete imperioasă; (*c*) polidipsie secundară. Volumul ingerat va depăşi, adaptativ, necesităţile metabolice (coeficient potofilic asociat) (sugarii preferă apa, laptelui şi sînt expuşi la nanism carenţial); (*d*) semnele de deshidratare nu apar decît la indivizii cu hipodipsie sau incapabili de a-şi procura apă: anesteziaţii, comoţiile cerebrale, bătrînii, sugarii; în aceste cazuri deshidratarea provoacă complicaţii; (*e*) semnele comportamentale: întreruperea constantă a somnului şi activităţii, pacienţilor le scade atenţia, performanţele şi îi face iritabili.

B. Semnele bolii de bază includ pe cele neurologice.

Formele clinice. *Diabetul insipid parţial* apare în leziuni incomplete hipotalamice sau la unii heterozigoţi în formele ereditare. Urina sub 5 litri/24 h poate atinge densitatea 1014—1018, osmolalitatea 700 mOsm/l în proba de dehidratare. Diagnosticul necesită probe speciale (vezi investigaţiile).

D.I. parţial cu hipodipsie şi hipernatremie „esenţială" este asociat cu leziuni cerebrale în vecinătatea hipotalamusului, afectînd mecanismele setei şi crescînd pragul de stimulare a neuronilor osmoceptori. Tabloul clinic este dominat de semnele neurologice: nelinişte, agitaţie, ataxie, tremurături, evoluînd spre comă, crize convulsive şi exit. Creşterea natremiei la 160 mEq/l la adult se asociază cu o mortalitate de 75%. Osmolaritatea plasmei este net crescută, iar vasopresina se secretă la un prag osmotic crescut sau oscilează independent de osmolalitatea plasmei. Fiziopatologic, tulburările neurologice se datoresc deshidratării neuronale, urmată pe de o parte de vasodilataţia capilară şi venoasă cu tromboze şi hemoragii, pe de altă parte de refacerea volumului cerebral prin redistribuţia substanţelor osmoactive neelectrolitice; creşte concentraţia cerebrală a GABA şi a altor aminoacizi, a amoniului, lactatului. Terapia de urgenţă impune corecţia hiperosmolalităţii serice. Această formă gravă de diabet insipid parţial este produsă totdeauna de leziuni organice dobîndite, pe primul loc ca frecvenţă fiind pinealoamele ectopice, disgerminoamele şi craniofaringiomul.

Diabetul insipid la copilul sub 4 ani şi sugar, fie forma de D.I. cranial şi mai ales D.I. nefrogen ereditar, predispune la complicaţii. Tipic pentru D.I. nefrogen este debutul la sugar, la băieţi, cu deshidratare, febră, vărsături, hipernatremie. Repetarea episoadelor duce la întîrzieri ale creşterii, întîrziere mintală şi alte complicaţii. *D.I. la gravide* se agravează în ultimele trimestre ale gestaţiei, prin apariţia unei activităţi enzimatice serice de tip vasopresinază (o cistinaminopeptidază de origine placentară) şi prin mecanisme renale (cresc prostaglandinele renale). Creşterea dozelor de preparate antidiuretice trebuie făcută atent, pentru a evita acţiunea oxitocică intrinsecă a vasopresinei. Se indică desmopresina. Există şi forme de diabet insipid tranzitor la gravide, manifest doar în ultimul trimestru de gestaţie.

D.I. asociat cu insuficienţa adenohipofizară este parţial mascat de insuficienţa corticosuprarenală şi de cea tiroidiană, în care se reţine apa prin mecanisme diferite. Aparent diabetul insipid se „vindecă" cînd se instalează deficitul suprarenal sever şi „reapare" la introducerea substituţiei cortizonice. Invers, tratarea D.I. cu hormoni antidiuretici fără a corecta hipotiroidia sau hipocorticismul, poate duce la sindromul de intoxicaţie cu apă.

Scanned with OKEN Scanner

Explorările paraclinice urmăresc două obiective: (*a*) să stabilească deficitul în producţia sau acţiunea vasopresinei, fie prin dozarea ei, fie prin explorarea efectelor sale hidroosmotice; (*b*) să identifice agentul etiologic şi să vizualizeze leziunea cauzală. Acest al doilea obiectiv, comun pentru toate sindroamele hipotalamice, va fi tratat separat.

1. *Arginin-vasopresina* se determină radioimunologic. La normal are o concentraţie plasmatică de 1,5—6 pg/ml şi urinară de 34—70 ng/24 h, concentraţii corelate semnificativ, între aceste limite, cu osmolalitatea urinei. De aceea, pentru diagnostic se determină, de regulă, clearance-urile osmolale şi ale apei libere.

2. *Neurofizinele* se determină radioimunologic. La om, în diabetul insipid NSN corespondentă vasopresinei este scăzută, în timp ce ESN este în limite normale. Valorile normale sînt de 1—3 ng/ml.

3. *Clearance-ul apei libere.* (C_{H_2O}) este indicatorul cel mai fidel al efectului antidiuretic al vasopresinei. Reprezintă deficitul sau surplusul de apă faţă de clearance-ul osmolal. $C_{H_2O} = V - C_{Osm}$, unde V = volumul urinar pe minut, iar $C_{Osm} = \frac{\text{osmolalitatea urinei}}{\text{osmolalitatea plasmei}} \times V$. Deci, clearance-ul osmolal (C_{Osm}) este volumul de apă necesar pentru a elimina solvaţii urinari într-o soluţie izotună cu plasma. La normal, osmolalitatea plasmei este 285 ± 5 mOsm/l apă, iar osmolalitatea urinei este 50—1300 mOsm/l apă şi se determină pe baza punctului crioscopic. C_{H_2O} este pozitiv la indivizii hidrataţi sau cu diabet insipid şi este negativ cînd se eliberează hormonii antidiuretici. Osmolalitatea se determină pe baza punctului crioscopic cu microosmometre automatizate. Reamintim că osmolaritatea unei soluţii este o măsură a numărului total de particule din soluţie şi se raportează la litru de solvent (apa); în practică se poate calcula osmolaritatea raportală la litru de soluţie (plasmă sau urină). La om cele două măsurători sînt extrem de apropiate. Osmometrele măsoară osmolalitatea, nu osmolaritatea. În absenţa osmometrului, formula de calcul indicată foloseşte concentraţiile molare a principalilor trei solvaţi serici: sodiu, glucoză şi uree; respectiv se efectuează transformarea:

Osmolalitate calculată:	(mOsm/l H_2O):	2 × natremia (mEq/l)	+	glicemia/18 (mg/dl)	+	uree sangvină/2,8 (mg/dl)
Valori normale sangvine:	291 mOsm/l H_2O =	2 × 140	+	90/18	+	20/2,8

4. *Testul setei* (eliberează prin osmoceptori şi volumreceptori vasopresina). Pacientul este deshidratat pînă ce pierde 3—5% din greutatea corporală. Se măsoară orar volumul, densitatea sau osmolalitatea (de preferinţă) urinare. La normal sau în polidipsia psihogenă apare antidiureza (deoarece există vasopresină): densitatea urinei peste 1020 (în orice caz peste 1010), osmolalitatea peste 700 mOsm/l, C_{H_2O} negativ. În diabetul insipid hipotalamic urina rămîne mai diluată decît plasma în formele complete (fig. 16).

Există pericolul de deshidratare şi colaps la copiii care pierd peste 3% din greutatea corporală. Testul deshidratării combinat cu cel al vasopresinei, actualmente sînt cele mai utilizate şi suficiente pentru a preciza diagnosticul de diabet insipid central.

Scanned with OKEN Scanner

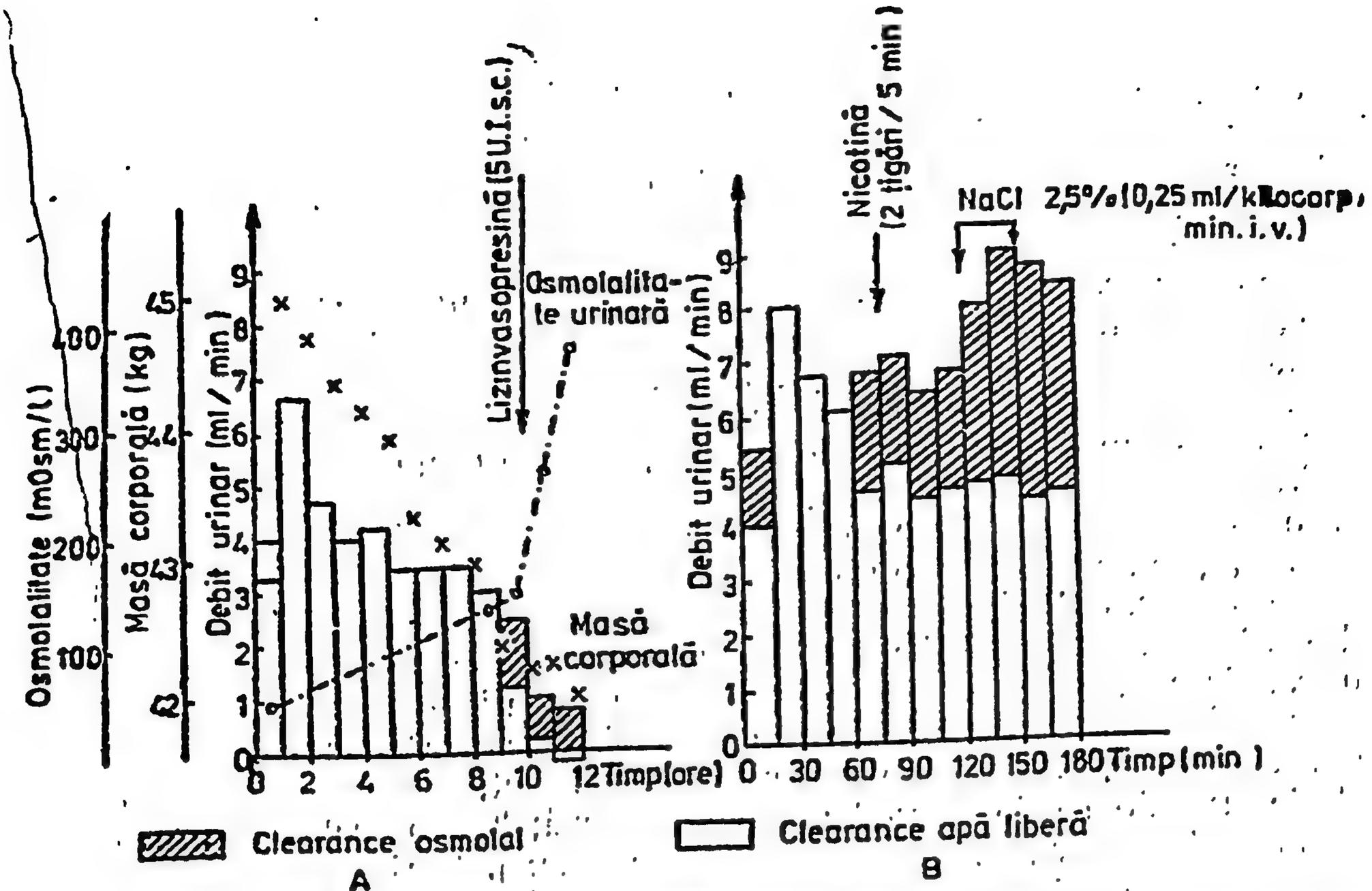


Fig. 16. Probe diagnostice pentru diabetul insipid hipotalamic:

A — proba deshidratării; *B* — proba la nicotină și soluție hipertonă salină (cazul P.M. ♀) (după M. Cocuiescu. 1981).

5. *Testul la nicotină* (eliberează direct vasopresina hipotalamică). Pacientul este hidratat pînă ce debitul urinar depășește 5 ml/min și este menținut constant prin aport oral de apă la fiecare 15'. Se administrează tartrat de nicotină i.v. (1 mg la nefumători, 3 mg la fumători) sau se fumează 2—3 țigări în 5 minute. La normal se eliberează vasopresina și apare antidiureze în 15—30'. Există pericol de vertij și sincopă la copii (v. fig. 16).

6. *Testul la soluție salină hipertonă* (eliberează prin osmoreceptori vasopresina). Pregătirea se face ca pentru testul la nicotină. Se perfuzează soluție salină 2,5% cîte 0,25% ml/min/kilocorp, timp de 30—45 minute. La normal, antidiureza apare în cursul perfuziei sau în următoarele 60 de minute (v. fig. 16).

7. *Testul la vasopresină.* Desmopresina 10—20 mcg per nazal sau vasopresina apoasă 10 U.I. subcutanat (sau 5 U.I. i.m. Pitressin® tannate in oil) provoacă antidiureza (v. fig. 16). Excepție fac bolile renale (inclusiv diabetul insipid nefrogen). În *varianta actuală:* la sfîrșitul perioadei de deshidratare se administrează numai 10 mcg desmopresină nazal sau 5 U.I. vasopresină apoasă s.c. sau i.v. La normal și potofil, concentrația urinară nu crește peste nivelul atins prin deshidratare, decît cu cel mult 5% (50 mOsm). În diabetul insipid hipotalamic, concentrația urinei crește cu peste 20% chiar dacă D.I. este parțial. În diabetul insipid nefrogen, bolile renale, medicație cu litium, antidiureza nu apare nici prin deshidratare, nici după vasopresină.

8. *Volumul urinar* în 24 ore și raportul între diureza diurnă și nocturnă asociat cu determinarea *densității urinare* (cu urodensimetrul, făcînd corecția de temperatură) sînt parametrii de bază în orientarea clini-

Scanned with OKEN Scanner

cianului. La aceasta se adaugă obligatoriu o *ionogramă* serică, atît pentru a depista complicaţiile hipernatremice (la normal Na seric = 140 mEq/l) cît şi pentru diagnosticul etiologic al poliuriilor hipercalcemice sau hipokaliemice.

Diagnosticul. *Diagnosticul pozitiv.* Poliuria subizostenurică sugerează diagnosticul care va fi precizat cu ajutorul testului de deshidratare combinat cu testul la vasopresină. În formele totale de diabet insipid, osmolalitatea urinei nu depăşeşte 300 mOsm/l (densitate 1010), iar clearance-ul apei libere se menţine pozitiv după deshidratare. Antidiureza apare după vasopresină în diabetul insipid central, diferenţiindu-l de diabetul insipid nefrogen. Explorările etiologice includ: hemograma, VSH, radiografii craniene şi pulmonare, examen LCR şi oftalmologic, EEG, reacţia Wassermann, tomografia computerizată.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte poliuri, cu ajutorul testelor dinamice: *1.* diabetul zaharat: poliurie cu densitate mare şi osmolaritate mică, datorită glicozuriei; *2.* boli renale: insuficienţă renală cronică, leziuni tubulare distale, nefropatie hipokaliemică. În cadrul lor, după cum am menţionat, apare şi un D.I. nefrogen asociat, care poate fi un sindrom clinic cu valoare de semnal al bolii de bază; *3.* hipercalcemia din hiperparatiroidism etc.; *4.* polidipsia psihogenă cu poliurie secundară. Testele diagnostice arată prezenţa vasopresinei, eficientă la nivel renal; *5.* diureticele.

Fiziopatologia D.I. cuprinde trei aspecte: (*a*) efectele deficitului vasopresinic, (*b*) perturbarea mecanismelor setei, (*c*) intervenţia leziunilor neurovegetative şi endocrine asociate. Vasotocina este prezentă în D.I. cranial, ca şi vasopresina în lichidul cerebrospinal (cu origine probabilă extrahipotalamică). Deficitul vasopresinic (de sinteză sau de receptor) se traduce prin menţinerea clearance-ului apei libere pozitiv, deci a unei diureze apoase permanente, dacă nu apare colapsul, provocînd o poliurie apoasă de maximum 12 ml/min (17 litri/24 h). Osmolalitatea serică creşte de la o medie (±ESM) de 285±5 mOsm/l la 295±15 mOsm/l (valori care

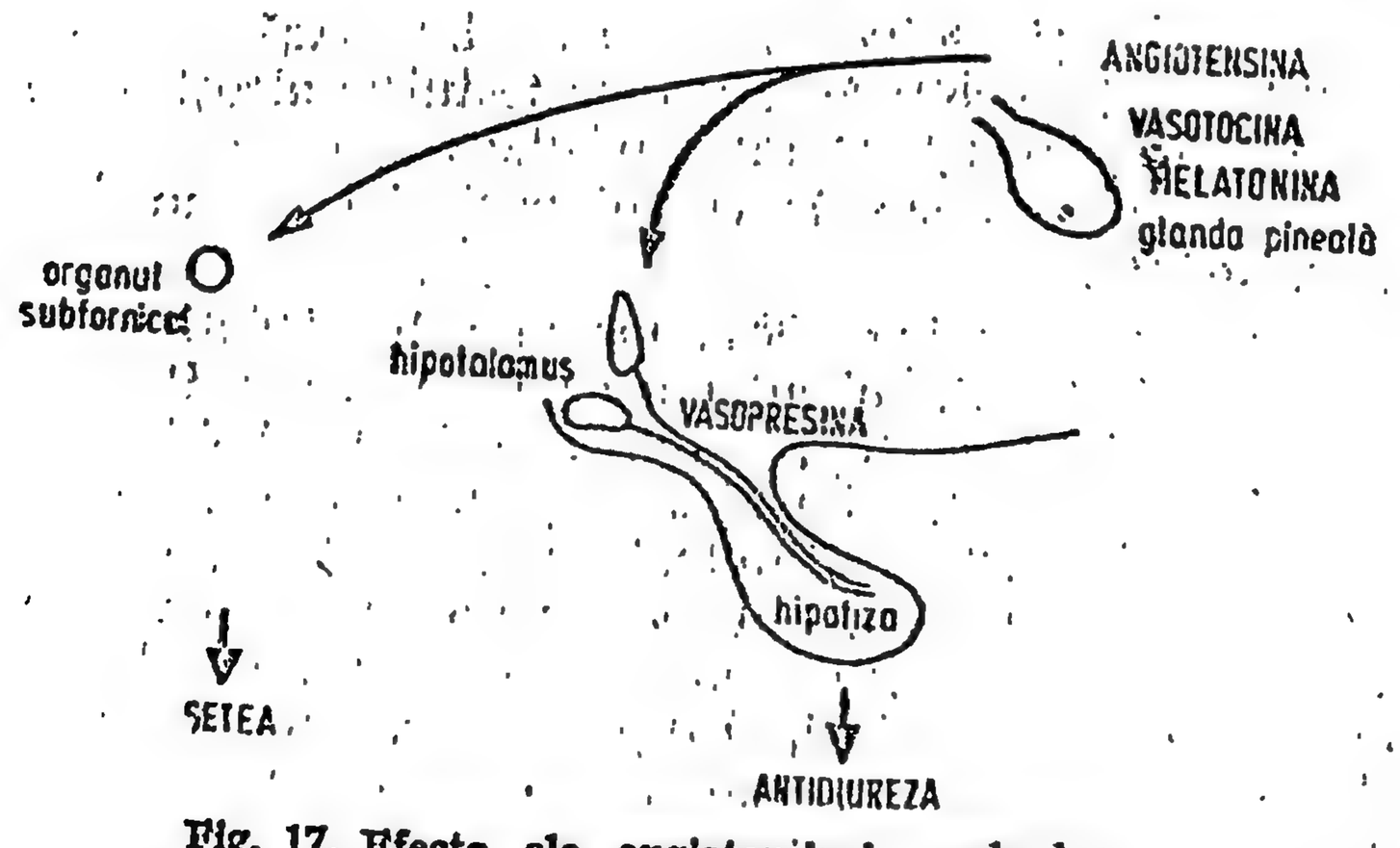


Fig. 17. Efecte ale angiotensinei cerebrale:
angiotensina cerebrală, a cărei principală sursă este sistemul izorenină-angiotensină din glanda pineală, stimulează atît producţia de vasopresină hipotalamică, cît şi neuronii organului subfornical, cu declanşarea antidiurezei şi a setei. În diabetul insipid (cel puţin în forma ereditară a suşei experimentale Brattleboro) angiotensina pineală are o concentraţie de 5 ori mai mare faţă de lotul normal (modificat după M. Coculescu, M. Oprescu, L. Zăgrean, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

nu ajută diagnosticul deoarece se intersectează) și activează osmoreceptorii setei, care au un prag mai ridicat decît osmoreceptorii care comandă eliberarea AVP. Se pare că și concentrația factorilor extracelulari ai setei crește, de exemplu, angiotensina epifizară și cerebrală (cel puțin la șobolanii Brattleboro cu D.I. ereditar) (fig. 17). Intervenția angiotensinei cerebrale ar putea explica de ce polidipsia depășește necesarul metabolic printr-un coeficient supraadăugat numit în trecut potofilic („psihogen") chiar în formele cu D.I. parțial. Diureza poate ajunge în unele cazuri la 20—30 l/24 h prin creșterea disproporționată a ingestiei. Hipernatremia și hipertonia plasmatică apar doar dacă pacientul nu bea apă și determină tulburări neurologice grave.

Evoluția depinde de afecțiunea cauzală. Simptomatologia se agravează în timpul sarcinii. Diabetul insipid este tranzitoriu (zile sau luni), numai în leziuni limitate hipotalamoneurohipofizare, de exemplu, în cele posttraumatice și chirurgicale sau în forma tranzitorie a gravidelor.

Complicații. Se datoresc deshidratării hipertone și hipernatremiei care apar mai frecvent la copilul sub 4 ani și, mai ales, în diabetul insipid nefrogen. Apar leziuni cerebrale cu întîrziere mintală, insuficiență renală cronică, probabil prin tromboze glomerulare sau decese în colaps. Polidipsia antrenează la sugar un nanism carențial, care frecvent persistă. Poliuria determină la copii o dilatație vezico-uretrală cu semne de uropatie obstructivă. La adulții care nu beau suficientă apă (bătrîni, anesteziați, hipodipsie lezională) apar semne de deshidratare, pînă la colaps și semnele neurologice ale hipernatremiei pînă la comă, convulsii, decese.

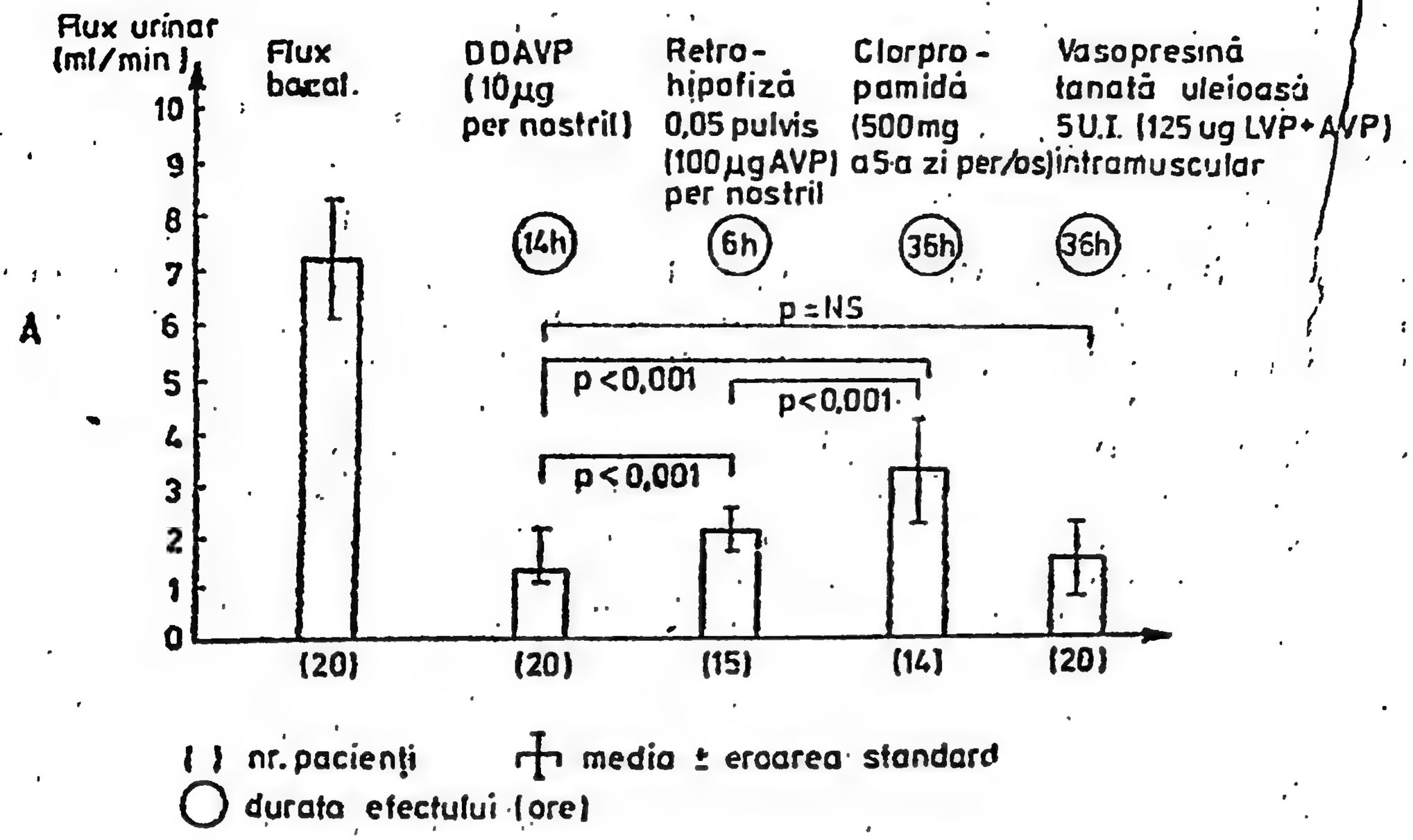
Tratament. 1. *Tratamentul etiologic,* cînd este cazul, este expus la sfîrșitul capitolului; tomografia computerizată a permis localizarea unor infiltrate granulomatoase și a unor metastaze; se dau sfaturi genetice în formele ereditare.

2. *Tratamentul poliuriei: a.* acces liber la apă, dar cu reeducarea restrictivă pentru a corecta coeficientul potofil; *b.* alimentație echilibrată caloric și nutritiv, însă cu minimum de sare și proteine; *c.* substituție cu vasopresină (Lypressin ®2—4 U intranazal sau 5—10 U s.c. la 4—6 ore sau vasopressin tannat uleioasă Pitresin®5 U. i.m. la 24—72 h), preparate de neurohipofiză (pulbere 0,05 g, prizată nazal de 3—4 ori/zi) sau analogi sintetici: 1 Dezamino-D-Arginin-vasopresina = Desmopresina (Adiuretin)®, 10—20 mcg nazal la 12—24 h sau 4 mcg s.c., i.m. (fig. 18); *d.* hidroclorotiazide (Nefrix)® 2,5 mg/kg corp în diabetul insipid nefrogen și formele ușoare ale celui hipotalamic; *e.* clorpropamidă 250—500 mg pe zi, per os, în diabetul insipid hipotalamic cu rezerve de hormoni antidiuretici; clorpropamida acționează potențînd efectul renal al AVP endogene și este singurul preparat nevasopresinic, care poate negativa clearance-ul apei libere. Efectul apare în 3—5 zile. Alte medicamente: clofibrat (500 mg×4/zi) sau carbamazepin (Tegretol) ®600 mg/zi per os stimulează eliberarea AVP din neuronii hipotalamici restanți și are efect numai în formele de D.I. parțial.

3. *Tratamentul setei* este de regulă indirect, prin provocarea antidiurezei. Pentru corecția coeficientului potofilic supraadăugat s-au utilizat metode de decondiționare (folosind placebo), clorpropamida (dar există riscul intoxicației cu apă) și experimental, la animale, blocanții biosintezei angiotensinei (saralazina și captoprilul inhibă enzima de conversie).

4. *Tratamentul de urgență* este necesar în diabetul insipid cu hipernatremie „esențială" și hipodiopsie. Dacă pacientul este normovolemic și

Scanned with OKEN Scanner



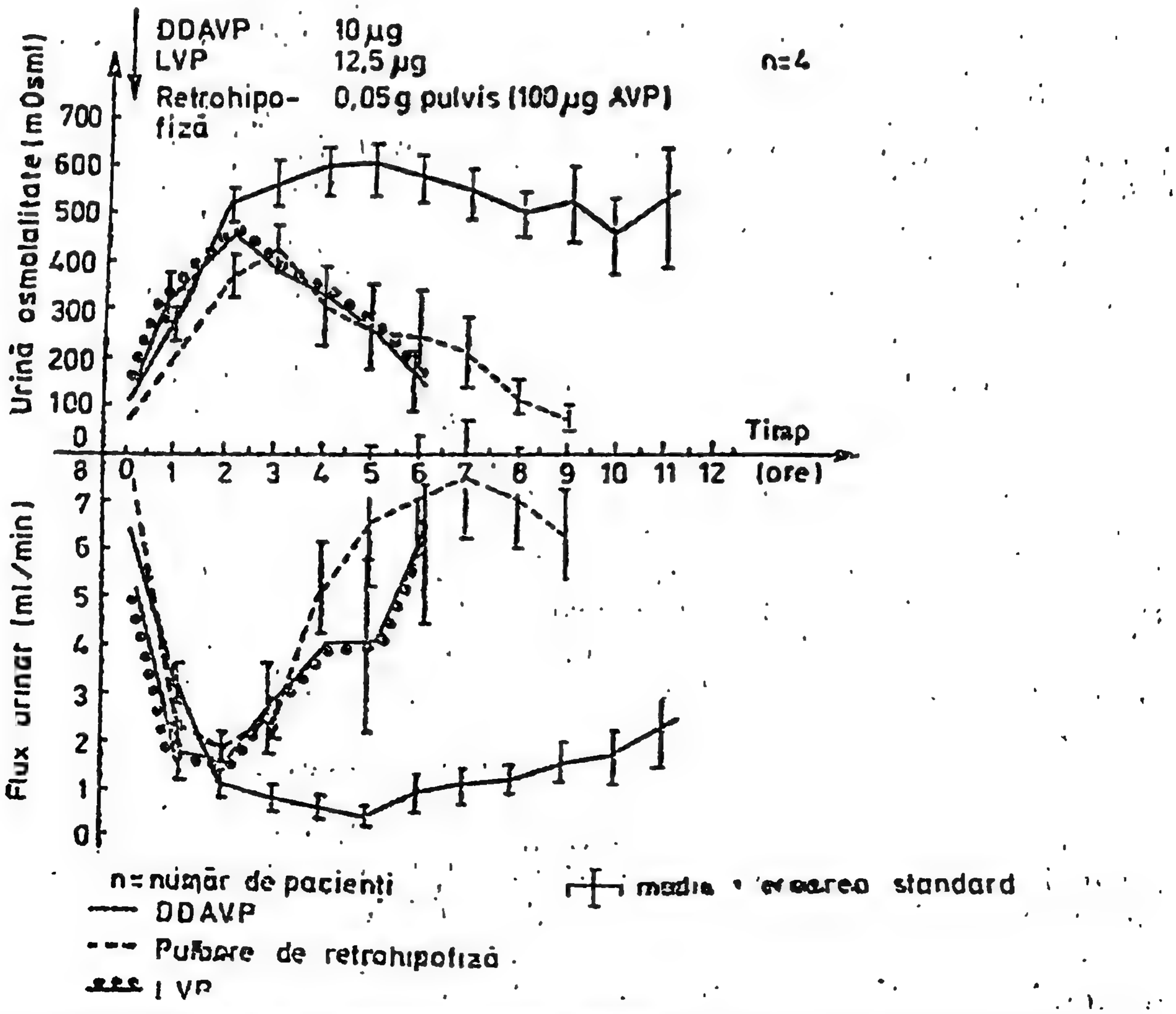


Fig. 18. Efectele antidiuretice ale medicamentelor utilizate în diabetul insipid (după M. Cocu-lescu, C. Antipa, C. Cucu, 1977).

echilibrat circulator se perfuzează soluții apoase de dextroză 5%, timp de 48 h, cu o viteză de maximum 2 mOsm/h pentru a evita edemul cerebral. Se asociază clorpropamida (500 mg/zi/os) care crește capacitatea de a recunoaște setea, pe lîngă efectul ei antidiuretic.

5. *Tratamentul D.I. la gravidă* se face numai cu desmopresin (Adiuretin)® care are o putere oxitocică intrinsecă de 5—75 ori mai mică decît vasopresina.

Prognosticul diabetului insipid depinde de leziunea cauzală. În D.I. cranial idiopatic corecția tulburărilor este completă sub tratament substitutiv. Restitutio ad integrum se obține rareori, în unele forme de D.I. parțial.

PUBERTATEA PRECOCE ADEVĂRATĂ

Acest sindrom este caracteristic leziunilor intrinseci sau din vecinătatea hipotalamusului și se manifestă cu o sexualizare precoce izosexuală, care, spre deosebire de pseudopubertatea precoce, este însoțită de dezvoltarea gonadelor sub acțiunea unei secreții de hormoni gonadotropi, ceea ce determină atît producția de hormoni sexuali cît și gametogeneza (spermatogeneza și ovulația). La băieți *cauza* este, de regulă, tumorală; la fete este de obicei netumorală idiopatică. S-a dovedit ocazional o concentrație crescută a gonadoliberinei (LRH) în tumori hipotalamice (în unele hamartoame). Tumorile epifizare nesecretante, ca și hipotiroidia pot declanșa prin calea hipotalamusului o pubertate precoce adevărată. Mecanismul patogenic esențial este apariția precoce (înainte de 9 ani) a secreției pulsatorii a gonadotropilor (LH și FSH) hipofizari.

Diagnosticul diferențial al formei neurogene hipotalamice se face cu pubertatea precoce adevărată prin tumori extrahipotalamice, cu pubertatea precoce paraneoplazică care secretă ectopic gonadotropi de tip corionic sau de tip LH (la acestea de multe ori hormonogeneza gonadică nu este însoțită de gametogeneză), ca și cu pseudopubertățile precoce, suprarenale sau gonadice, în care secreția de hormoni sexuali este izolată. Recent s-a identificat o formă de pubertate precoce adevărată de cauză gonadică, în care hormonogeneza și gametogeneza de tip adult apar în absența secreției pulsatorii a gonadotropilor hipofizari (așa-zisa „testotoxicoză", cu caracter familial la băieți și sindromul Albright Mc Cune, cu displazii osoase, la fete).

Pe lîngă **tratamentul** etiologic și de inhibare a secreției hipofizare de gonadotropi cu analogi ai hormonilor sexuali fie medroxiprogesteron, fie danazol, s-a introdus recent un tratament specific neuroendocrinologic cu analogi sintetici ai LRH. Aceștia suprimă secreția pulsatorie a gonadotropilor, scad nivelul lor seric și pot realiza o adevărată gonadectomie medicală reversibilă atît la pacienții cu pubertate precoce vera cît, dar și la adulți (fig. 19). S-a administrat agonistul LRH numit D-Trp^6-Pro^9-NEt-LRH, în prima zi 100 mcg s.c., apoi zilnic 4 mcg/kg timp de mai multe luni. Tratamentul cronic este în investigație.

GALACTOREEA

Apariția lactației în afara sarcinii corespunde în 40—50% de cazuri unei hiperprolactinemii și se datorește fie unui mecanism hipotalamic, fie unei secreții tumorale hipofizare de prolactină (PRL). Galactoreea a

Scanned with OKEN Scanner

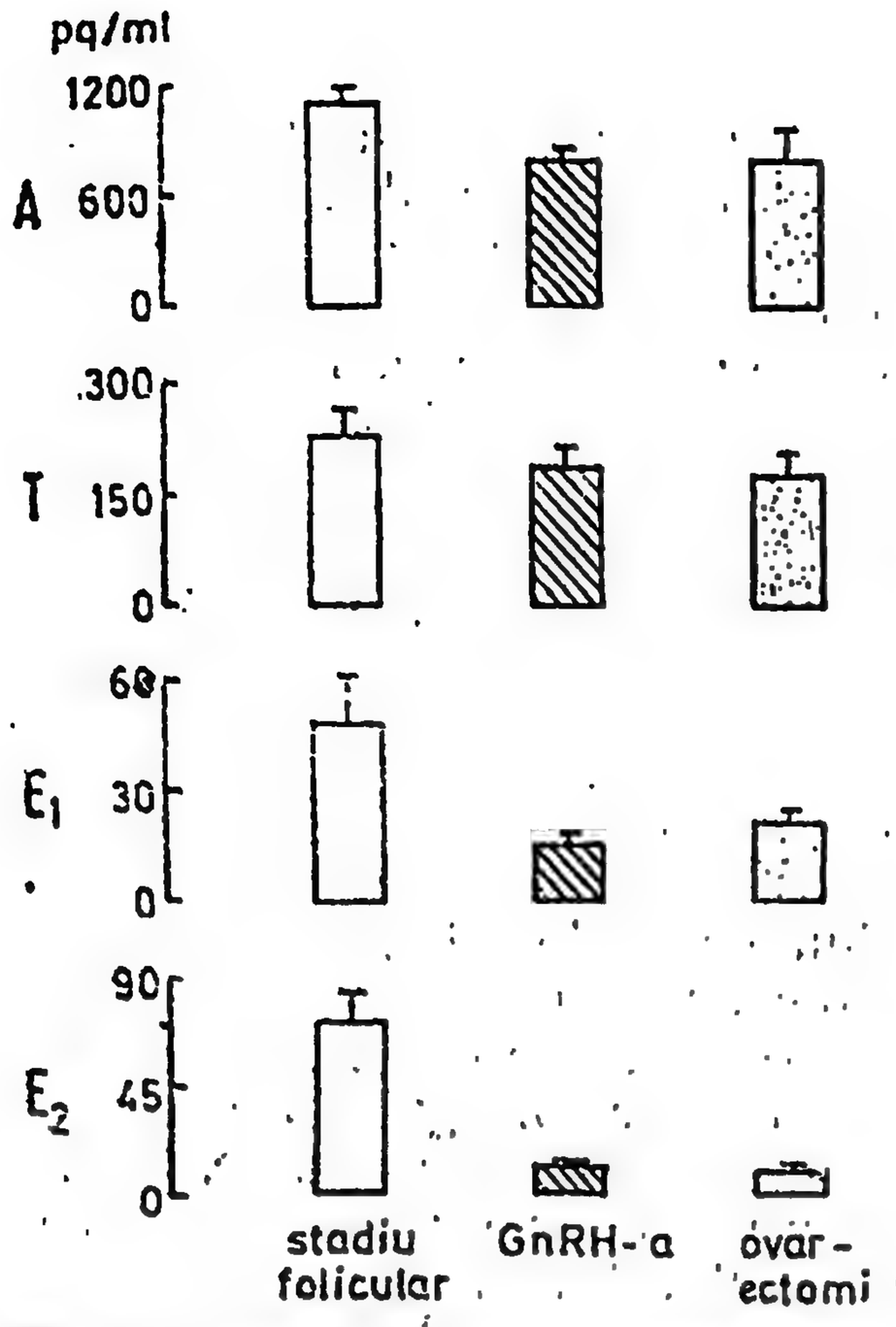


Fig. 19. Ooforectomie medicală la 5 femei înainte și după 28 zile tratament cu un agonist al LRH, respectiv: D—Trp 6-Pro⁹ Net—LRH comparativ cu 5 femei de aceeași vîrstă ovarectomizate. A = androgen, T = testosteron, E_1 = estronă, E_2 = estradiol (după R. Meldrum, 1982).

fost descrisă inițial ca amenoree-galactoree post-partum de Chiari (1855) și Frommel (1882). Foarte frecvent persistă galactoreea timp de ani de zile, post-partum, la femei sănătoase cu ciclul menstrual regulat și normoprolactinemie.

Frecvență. Galactoreea apare la 50—80% dintre hiperprolactinemici. În amenoreele secundare sau hipogonadismul masculin, hiperprolactinemiile sînt implicate patogenic la 10—40% de cazuri.

Etiopatogenic hipotalamusul are un tonus predominant inhibitor asupra prolactinei, exercitat prin dopamină și posibil printr-un peptid PIF (factor de inhibare a prolactinei). Variații agenți etiologici ai galactoreei enumerați în tabelul 8, cu excepția unor tumori PRL-secretante, acționează direct sau indirect asupra secreției neurohormonilor hipotalamici sau a receptorilor dopaminici hipofizari și cresc producția PRL.

Producția crescută de prolactină, tradusă sau nu prin hiperprolactinemie serică, determină galactoree doar dacă glanda mamară este dezvoltată prin acțiunea insulinei, a somatotropului, corticoizilor, estrogenilor, progesteronului. La bărbat excesul prolactinei determină o insuficiență orhitică sau este asimptomatic; ararеori apar ginecomastie cu galactoree; în ultimul caz se presupune un nivel estrogenic crescut.

Diagnostic. Galactoreea este spontană sau apare numai la exprimarea sînului. Secreția are culoarea albă sau maron. De regulă, un nivel al prolactinei serice peste 70 ng/ml se asociază cu perioade de anovulație, amenoree și, dacă se cronicizează, se poate dezvolta atrofia tractului genital. Rareori, galactoreea apare la bărbați. În formele cauzate de hipotiroidism sau de tumori găsim semnele bolii de bază.

Diagnosticul etiopatogenic este dificil atunci cînd trebuie diferențiat un microadenom hipofizar secretant de prolactină, de o leziune hipotalamică. În cazul prolactinoamelor, nivelul prolactinei serice este de obicei înalt, peste 100—200 ng/ml (poate ajunge la 6.000—10.000 ng/ml). Nu există nici un test dinamic care să diferențieze cu certitudine microprolactinomul de hiperprolactinemiile funcționale hipotalamice sau prin leziuni structurale nesecretante hipotalamohipofizare. Amenoreea și galactoreea din sindromul ovarului polichistic au unele particularități: ovarele sînt mărite; pulsațiile LH sînt ample, nivelul FSH scăzut; nivelul testosteronului, dehidroepiandrosteronului și al estronei este ridicat, iar al estradiolului scăzut sau normal; răspunsul gonadotropilor la adminis-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Diagnosticul etiopatogenic al galactoreei

I. *Primar hipotalamică:*
   1. Funcțională (a) Post-partum (S. Chiari, Frommel)
      (b) Fără sarcină (S. dell Castillo)
   2. Leziuni structurale ale hipotalamusului și tijei hipofizare (incluzînd tumorile nesecretante)

II. *Indusă de medicamente:*
   1. Tranchilizante (fenotiazine, reserpină), metoclopramidă
   2. Antidepresive triciclice
   3. Alfa-metildopa, spironolactona, ciproteronul
   4. Anticoncepționale orale cu estrogeni

III. *Hormonală:*
   1. Estrogeni (iatrogen, ovarul polichistic)
   2. Hipotiroidie (5% dintre mixedeme)

IV. *Neurogenă reflexă:*
   1. Stimulare mamară
   2. Leziuni ale peretelui toracic
   3. Leziuni medulare superioare (ependimom)
   4. Leziuni tubare și uterine

V. *Tumori secretoare de prolactină (PRL):*
   1. Tumori hipofizare (S. Forbes Albright)
      a. prolactinoame (secreție PRL)
      b. acromegalii (secreție GH și PRL)
      c. boală Cushing (secreție ACTH și PRL)
   2. Tumori nehipofizare cu secreție ectopică de prolactină (cancere bronșice, hipernefrom, corioepiteliom).

trarea clomifenului este, de regulă, pozitiv cu inducerea ovulației, în timp ce în celelalte hiperprolactinemii este de regulă negativ.

Diagnosticul diferențial exclude alte secreții mamare: mamela sîngerîndă (papilomul intraductal, cancerul de sîn etc.), mamela cu supurație, chisturile mamare care se evacuează.

Evoluția depinde de cauză. Formele idiopatice persistă netratate ani de zile, fără complicații.

Tratament. Se evită stimularea mamelonului și se aplică un tratament cauzal. Se combate hiperprolactinemia, corectîndu-se galactoreea și tulburările gonadice cu următoarele medicamente: (*a*) bromocriptina, agonist dopaminic, în doze de 2,5—7,5 mg/zi per os în formele netumorale. Este preparatul de elecție pentru restabilirea ovulației și blochează galactoreea în timpul administrării. În prolactinoame dozele necesare pentru efectul antitumoral (antiproliferativ) sînt mult mai mari (15—30 mg/zi), cu rare excepții, iar mecanismul lor de acțiune este diferit; în tumorile nesecretante, bromocriptina nu are efect antitumoral; (*b*) metergolina (4—12 mg/zi) sau Lisuridul (200—600 mcg/zi) sînt antiserotoninice, eficiente la un procent dintre cazuri, în galactoreele nontumorale; (*c*) menționăm că estrogenii sînt folosiți pentru ablactare, deoarece blochează efectul prolactinei asupra sînului, dar stimulează celulele lactotrope hipofizare. De aceea sînt contraindicați la bolnavii cu prolactinoame deoarece favorizează creșterea tumorală.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este bun cu excepţia sindroamelor paraneoplazice; adenoamele hipofizare cu celule lactotrofe răspund spectaculos la chimioterapia cu bromocriptină, dar sînt mai rezistente decît celelalte adenoame hipofizare la radioterapie.

INSUFICIENŢA HORMONILOR HIPOFIZIOTROPI

Poate fi pluri-/sau monohormonală şi reprezintă un hipopituitarism secundar.

Etiopatogenic se datoreşte atît leziunilor structurale ale hipotalamusului şi legăturilor sale cu adenohipofiză cît şi disfuncţiilor hipotalamice, care pot fi generate de leziuni în alte zone ale sistemului nervos central sau factorilor psihopatologici care intervin prin sistemele de control, predominant monoaminice ale hipotalamusului. Patologia funcţională idiopatică este cea mai frecventă (tabel 9).

Tabelul 9

Clasificarea funcţională a patologiei hipotalamice (după M. Coculescu, 1981).

Patologia neurohormonilor hipotalamici
A. Patologia arginin-vasopresinei
1. *Diabetul insipid*
2. *Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic* (SIADH) (tumoral paraneoplazic sau netumoral)
3. *Contribuie la hipertensiunea arterială „esenţială"*
B. Patologia oxitocinei — nu se cunoaşte
C. Patologia neurohormonilor hipofiziotropi (LRH, PIF-DOPAMINA, GRH, CRH, TRH)
1. *Pubertatea precoce adevărată* (cu sau fără leziuni organice hipotalamice decelabile)
2. *Galactoreea nepuerperală* (cu excepţia prolactinomului şi a formelor parancoplazice)
3. *Pseudocyesis* (falsa graviditate)
4. *Insuficienţa gonadotropă de cauză hipotalamică*
a) Tulburări ale ciclului menstrual
Amenoreea şi/sau sterilitatea prin anovulaţie
a_1) Grupa I — O.M.S.: femei amenoreice fără producţie endogenă de estrogeni (estrogeni urinari de regulă sub 10 µg/24 de ore), nivel seric prolactinic normal, nivel seric de FSH normal sau scăzut, fără tumori hipotalamo-hipofizare.
a_2) Grupa a II-a — O.M.S.: femei cu tulburări de ciclu şi insuficienţa fazei luteale, cicluri anovulatorii, cu producţie endogenă de estrogeni şi nivel seric al prolactinei şi FSH normal.
a_3) Grupa a V-a — O.M.S.: femei infertile cu hiperprolactinemie şi procese expansive în regiunea hipotalamohipofizară.
a_4) Grupa a VI-a — O.M.S.: femei infertile cu hiperprolactinemie fără leziuni organice decelabile.
a_5) Grupa a VII-a — O.M.S.: femei amenoreice cu procese expansive hipotalamohipofizare şi nivel normal al prolactinei serice — ex. sindromul Babinski-Fröhlich.
b) Insuficienţa orhitică hipotalamică — ex. sindromul olfactogenital (Kallman), sindromul Laurence—Moon—Bardet—Biedl etc.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Nanismul psihosocial* (carența afecțiunii materne) și unele nanisme „hipofizare" idiopatice.
6. *Boala Cushing netumorală.*
7. *Insuficiența corticosuprarenaliană și hipertiroidismul netumoral dependent de TSH și insuficiența tiroidiană suprahipofizară.*

D. **Patologia endorfinelor și neuropoptidelor cerebrale — Catalepsia, catatonia (?)**

Sindroame metabolice și neuropsihice hipotalamice

A. **Obezitate sau hiperfagie (bulimie).**
Emacierea. *Anorexia nervosa*

B. **Polidipsie. Adipsie. Hipernatremie esențială.**

C. **Tulburări de comportament:**
a) Hipersomnie. Inversarea ritmului somn-veghe. Mutism acinetic. Narcolepsie.
b) Furie. Halucinații.
c) Sindroame periodice hipotalamice.
Epilepsie diencefalică. Sindrom Klein—Lewin. Sindrom Wolff cu crize periodice.

D. **Termodisreglare: hipertermie, hipotermie, polichilotermie**

E. **Tulburări sfinctoriene. Edem pulmonar. Aritmii cardiace**

F. **Boli rare:**
Lipodistrofie generalizată congenitală.
Gigantism cerebral.
Sindrom Prader—Willi.

Observație: **Adesea se asociază paralizii ale nervilor cranieni, în special prin lezarea nervului optic și a oculomotorilor.**

Fiziopatologie. Deficitul hipofiziotrop hipotalamic global este caracterizat prin hipopituitarism cu hiperprolactinemie și asocierea cu sindromul neurovegetativ hipotalamic.

Simptomatologia este a hipopituitarismului global sau parțial la care frecvent se asociază galactoree, ca o particularitate, și semnele neurovegetative hipotalamice (hipo-/sau hipertermie, oscilații vasomotorii și ale tensiunii arteriale, cașexie, obezitate); se pot asocia tulburări comportamentale (tulburări de memorie, anorexie, bulimie, hipodipsie, perturbări ale somnului, ale libidoului) și/sau diabetul insipid și/sau semne neurologice de vecinătate a leziunii cauzale (sindrom neurooftalmic, epilepsie temporală) etc. Unele asocieri sînt recunoscute ca sindroame caracteristice.

1. Pe axa gonadoliberinei (LRH): (*a*) sindromul olfactogenital (Kallman) este o insuficiență orhitică prepubertară asociată cu anosmie, cu caracter genetic familial; (*b*) sindromul adipozogenital Babinski Fröhlich a fost inițial descris la un băiat cu adenom hipofizar cu expansiune supraselară, care leza nucleul ventromedial hipotalamic; cuprinde hipogonadismul central asociat cu obezitate tronculară, care cuprinde membrele „în pantalon" și cu bulimie; cînd se datorește unei disfuncții hipotalamice este numit sindrom pseudoadipozogenital; (*c*) amenoreea secundară de stres, care apare în proporție de masă în condițiile unor calamități și amenoreea secundară exercițiilor fizice mari fac parte din grupele 1 și a 2-a ale clasificării O.M.S. a amenoreelor (tabel 10); se consideră că blocarea ovulației este forma cea mai blîndă a sindromului, însoțită de neregularități ale ciclului menstrual (grupa a 2-a O.M.S.), iar forma cea

Scanned with OKEN Scanner

Ghid pentru raţionamentul diagnostic elaborat pe baza clasificării amenoreelor de către grupul de experţi O.M.S. (schemă M. Coculescu)

Tabelul 10

Criterii de clasificare

- Ciclul menstrual
- Gonadotropi (FSH)
- Estrogeni urinari (Eg) (≷ 10 μg/24 de ore)
- Prolactină serică (≷ 25 ng/ml)

Amenoree sau menstre spontane cu anovulaţie

Prolactină normală

Prolactină crescută (Galactoree±)

Menstră spontană

Amenoree

Menstră după progesteron

Progesteronul nu determină menstra (Eg < 10)

FSH quasi normal Eg ≥ 10

Menstră după estrogeni

Estrogeni ineficienţi

FSH nu creşte

FSH crescut

Fără tumori hipofizare detectabile

Tumori hipofizare şi hipotalamice

Tumori hipotalamo hipofizare

Fără tumori hipotalamo-hipofizare sau ectopice detectabile

Disfuncţie hipotalamo-hipofizară	Insuficienţă hipotalamo-hipofizară severă	Tumori hipotalamo-hipofizare	Insuficienţă ovariană primară	Sindroame de tract genital congenitale sau dobîndite	Adenoame prolactinice	Hiperprolactinemii funcţionale
Clasificare O.M.S. 1973 Gr. II	Gr. I		Gr. III			
Clasificare O.M.S. 1976 Gr. 2	Gr. 1	Gr. 7	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6

Observaţie: Menţionăm că această clasificare permite decizii terapeutice diferenţiate. Întrucît grupele cu hiperprolactinemie beneficiază de tratamentul cu bromocriptină, am menţinut în grupa 5, dintre tumori, numai prolactinoamele. Ovarul polichistic se încadrează în grupa a 2-a, iar cînd se asociază hiperprolactinemia în grupa a 6-a.

Scanned with OKEN Scanner

mai severă (grupa 1 O.M.S.) este o amenoree care nu răspunde la tratamentul cu progesteron, netumorală, cu estrogeni urinari sub 10 μg/24 h și nivel normal al prolactinei serice (sub 25 ng/ml). Tratamentul grupei a 2-a se poate face cu clomifen, a grupei 1 cu gonadotropi sau cu LRH injectat pulsatoriu 10—15 mcg (la fiecare 90 minute) sau nazal; (*d*) anorexia nervoasă este constant însoțită de amenoree psihogenă de grupa 1 sau a 2-a la femei și de hipogonadism central la bărbați (vezi mai departe alte sindroame hipotalamice); (*e*) pseudocyesis, falsa graviditate, se prezintă cu amenoree și cu toate semnele sarcinii, inclusiv creșterea volumului uterin și abdominal și are mecanism psihoendocrin incomplet elucidat. În general, după luna a 4-a — a 5-a, sindromul regresează spontan; (*f*) hiperprolactinemiile cu amenoree-galactoree pot apărea prin același mecanism de stres cu amenoree psihogenă sau se pot datora altor cauze de tip disfuncțional (grupa a 6-a O.M.S.) sau tumoral (grupa a 5-a O.M.S.). Separarea de către O.M.S. a amenoreelor hiperprolactinemice în două grupe separate este corelată cu eficiența spectaculoasă a tratamentului cu agonistul dopaminic bromocriptina în aceste cazuri; (*g*) amenoreele datorate proceselor expansive în regiunea hipotalamo-hipofizară, cu nivel normal al prolactinei serice (cum este sindromul Babinski Fröhlich) au fost clasificate de O.M.S. într-o grupă separată — a 7-a, care nu face distincție între tumorile hipofizare și cele hipotalamice sau de vecinătate.

2. Pe linia somatostatinei/GRH remarcăm nanismul psihosocial prin „carența afecțiunii materne". Apare la copiii crescuți în familii dezorganizate. Somatotropul seric, deși prezent, răspunde deficitar la probele de stimulare. Sistemul norepinefrinic beta-adrenergic central este activat, iar tratamentul cu propanolul foarte util. Însuși nanismul, zis hipofizar idiopatic, cu deficit de somatotrop, se pare că este un sindrom hipotalamic, deoarece s-au descris cazuri care au beneficiat de tratament cu injecții pulsatorii de GRH (10 mcg s.c. la 3 h). Acromegalia hipotalamică, prin GRH a fost demonstrată recent la cîteva cazuri cu gangliocitoame hipotalamice secretante de somatoliberină (GRH).

3. Pe linia corticoliberinei (CRH), s-a sugerat existența unei forme a bolii Cushing de cauză disfuncțională hipotalamică care ar beneficia de tratamentul cu antiserotoninicul ciproheptadina (20—24 mg/zi). Numeroase cazuri cu deficit central de ACTH, frecvente în cadrul fenomenelor de surmenaj reprezintă un hipocorticism caracteristic disprotecției de stres. Se cunosc cazuri de hipotiroidism prin deficit de TRH.

Investigații. Frecvent în sindroamele hipotalamice nu apar modificări în concentrația bazală a hormonilor serici, ci se perturbă dinamica hormonală, reflectată de ritmurile hormonale și de testele de stimulare hipotalamice (la clomifen pentru LRH, la clorpromazină pentru dopamină, la hipoglicemie insulinică pentru CRH și LRH); pe de altă parte la testele de stimulare a adenohipofizei cu neurohormoni (TRH, LRH), răspunsul este în general bun, dar există excepții destul de numeroase:

1. *prolactina* serică dozată radioimunologic are un nivel de peste 25 ng/ml în hiperprolactinemii și, de regulă, peste 100—200 ng/ml în prolactinoame. Dozarea *TRH, LRH, somatostatinei* se face radioimunologic și are o valoare diagnostică încă neprecizată. Concentrația serică este de ordinul 10—60 pg/ml;

Scanned with OKEN Scanner

2. *ritmurile circadiene ale ACTH (cortizol), ritmul circatrigintan al gonadotropilor* (expresie a ovulației), ritmul ultradian al somatotropului (hipersecreția în timpul somnului cu unde lente) sînt alterate precoce în sindroamele hipotalamice;

3. *testele de stimulare hipotalamică:*

— *testul la clomifen* folosește un compus nesteroid, care blochează competitiv efectul inhibitor exercitat de estrogeni sau de testosteron asupra LRH. În consecință, după 50—100 mg clomifen per os timp de 5 zile (fig. 20) sau după 5 mg i.m., la femeia normală se declanșează secreția estrogenilor și apoi a LH și FSH de tip ovulator, iar la bărbat secreția de LH crește cu minimum 30%. Efectul dispare în leziuni organice hipotalamice și la secționarea tijei hipofizare;

— *testul la metyrapon* explorează axa CRH-ACTH;

— *testul la L-DOPA. L-DOPA* (500 mg per os) activează sistemul monoaminergic hipotalamic și pe această cale se pare doi factori hipofiziotropi: dopamina (PIF) și GRH. În consecință, la normal scade producția de prolactină (după 30—60 minute) și crește secreția de somatotrop (după 1—2 ore). Valoarea testului în patologie este în discuție:

— *testul la clorpromazină* folosește un derivat fenotiazinic, care se pare că inhibă doi factori hipofiziotropi: dopamina (PIF) și GRH. În consecință, la 30—60 minute, după 25 mg clorpromazină i.m., crește producția de prolactină și scade răspunsul somatotrop la hipoglicemia insulinică. Efectul dispare în leziuni hipotalamice și în sindromul de tije hipofizară;

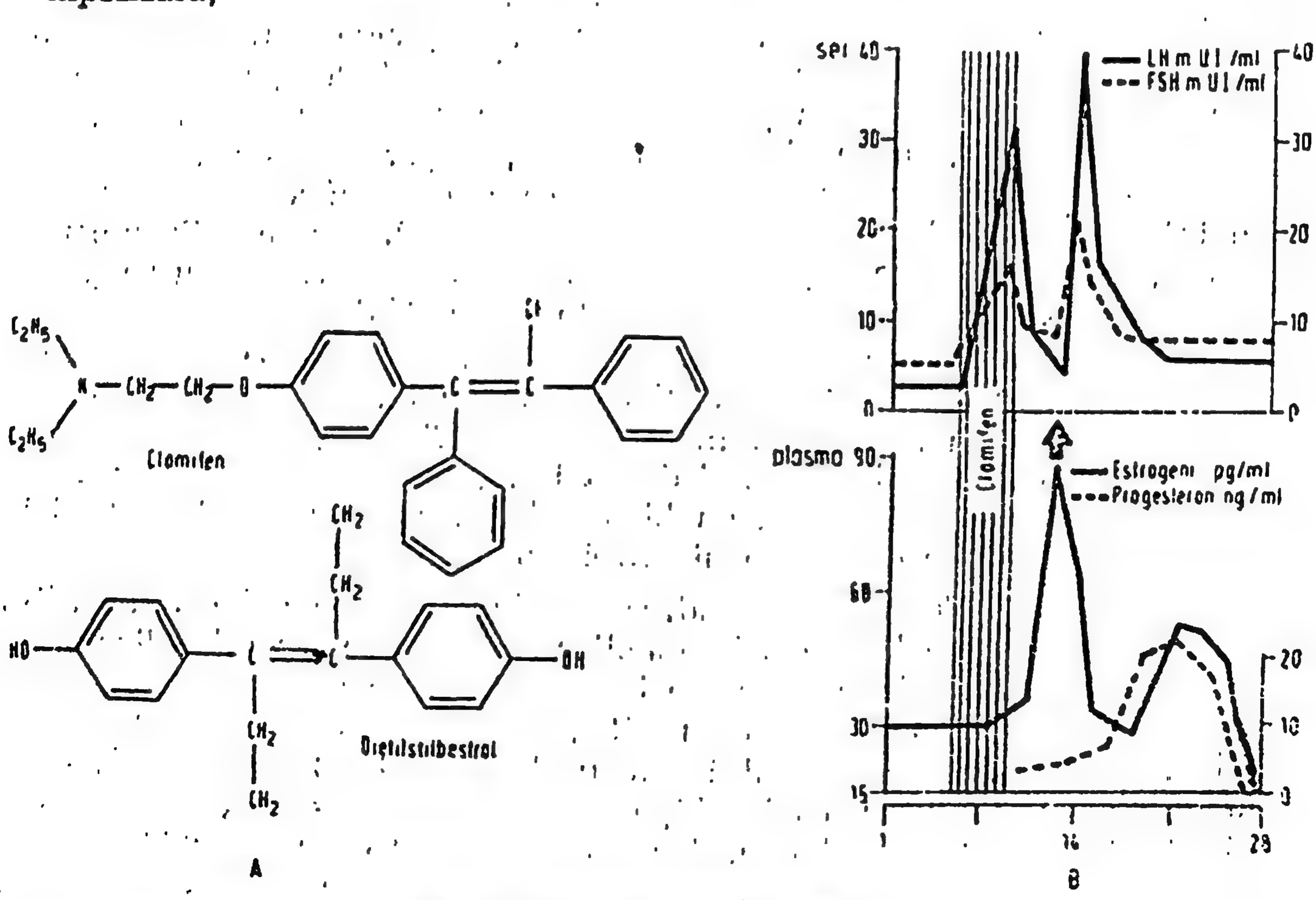


Fig. 20. Testul de clomifen citrat:

A — structura chimică a clomifenului și a dietilstilbestrolului; *B* — răspunsul hormonal la femeia tratată cu clomifen citrat 50 mg per os zilnic, în a 5-a, a 6-a, a 7-a, a 8-a, a 9-a zi a ciclului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

— *testul hipoglicemiei provocate* (0,15 U.I. insulină/kg/corp i.v.) declanșează via hipotalamus, hipersecreția de somatotrop și ACTH (cortizol) în 30—60 minute;

4. testele de stimulare hipofizare cu neurohormoni hipofiziotropi:

— *testul la TRH* explorează specific integritatea celulelor adenohipofiziotrope producătoare de TSH și nespecific, secreția de prolactină și somatotrop. Doza maximă eficace este de 0,4 mg i.v. În boli hipotalamice cu insuficiență hipofizară secundară răspunsul la TRH este normal; în leziuni hipofizare răspunsul este diminuat sau absent. În tireotoxicoză răspunsul este constant absent (fig. 21); de asemenea la debutul tireotoxicozei, în faza numită de Șt. M. Milcu neurogenă, în care nivelul seric al hormonilor tiroidieni este încă în limite normale; actualmente se utilizează și testul cu tireoliberină (TRH) administrată oral;

— *testul la LRH* stimulează direct adenohipofiza. 25—200 mcg LRH i.v. cresc nivelul plasmatic al LH-ului (cu minimum 20 m U.I/ml) și al FSH-ului (fig. 22). Corelația cu nivelul estrogenilor și respectiv al testosteronului plasmatic este slabă. Testul este specific și a fost etalonat pentru explorarea amenoreelor secundare de cauză centrală. În leziunile hipotalamice răspunsul este normal, iar în leziunile hipofizare este redus sau absent; există numeroase excepții de la această regulă (de exemplu, în sindromul olfactogenital Kallman răspunsul este absent);

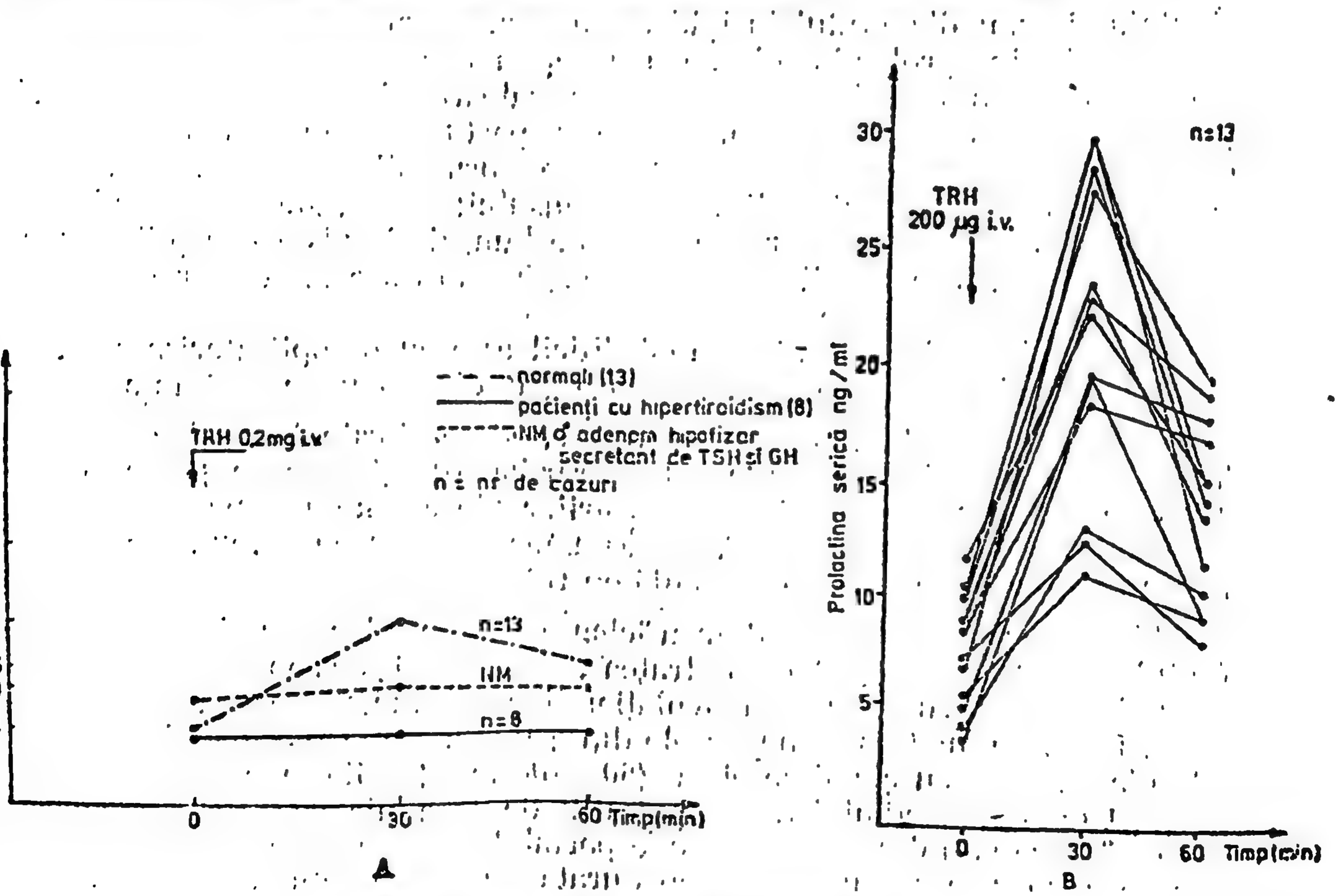


Fig. 21. Testul la TRH (tireoliberină):

A — răspunsul TSH la TRH la un grup de oameni normali, comparativ cu un grup de bolnavi cu tireotoxicoză și cu un bolnav cu adenom hipofizar secretant de hormon tireotrop și somatotrop. Se observă la normali creșterea nivelului seric al TSH la 30' după injectarea TRH și absența acestui răspuns în hipertiroidism (după M. Coculescu, Augustin Pop și colab., 1982); *B* — răspunsul prolactinei la TRH la un grup de 18 indivizi fără patologie endocrină (după M. Coculescu, M. Oprescu, V. Dimitriu, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

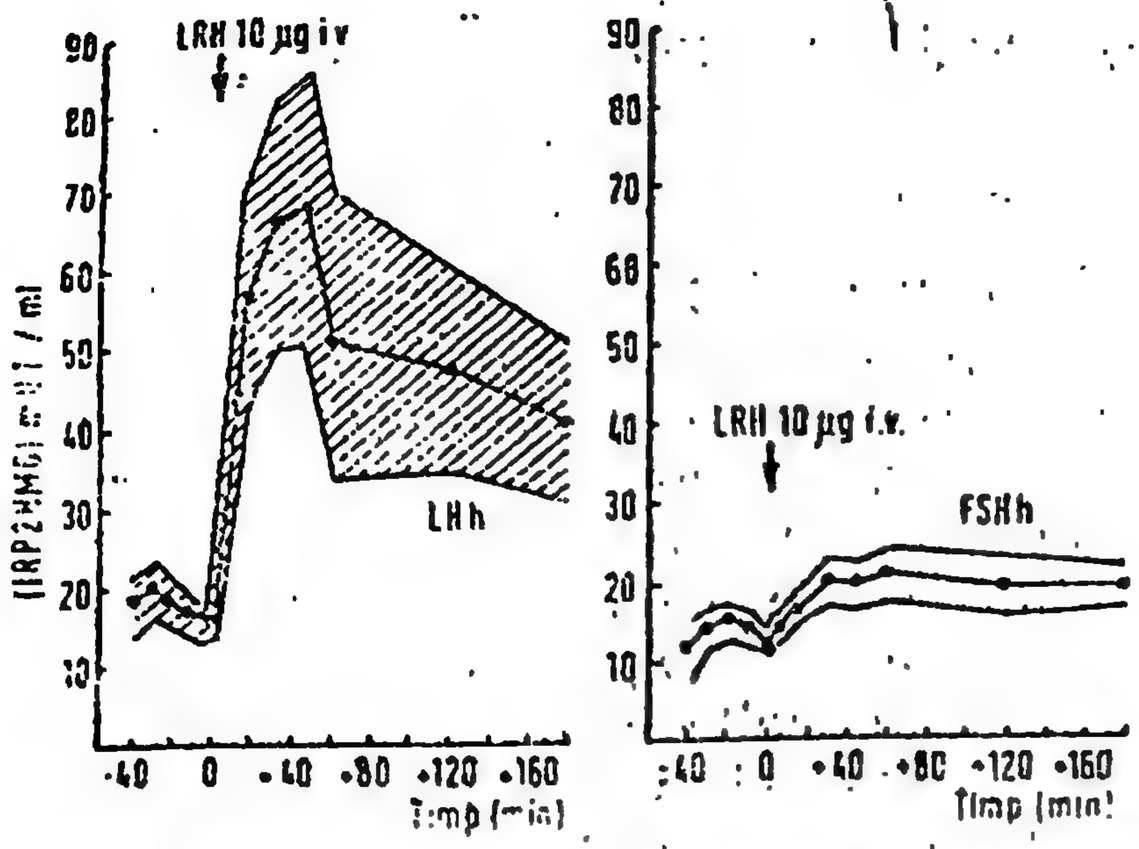


Fig. 22. Testul la LRH (gonadoliberină). Se administrează 10—200 mcg LRH i.v. şi se dozează LH şi FSH în ser recoltat din 20 în 20 minute, minimum o oră. La normali LH seric creşte maximal la 30 min cu cel puţin 20 mU.I/ml (de regulă de peste 5 ori, deci cu 60—80 mU.I/ml), iar FSH seric creşte maximal la 30—60 min, dar numai de 1,5—2 ori (cu 9—20 mU.I/ml) (după J. Vaitukaitis şi colab., 1974).

— *testul la lizin vasopresină* (10 U.I. s.c.) stimulează asemănător cu CRH producţia de ACTH astfel încît, în mod normal, corticozolemia creşte în circa 60 minute. Efectul este tranzitoriu, astfel că 17 OH-CS urinari nu sînt apreciabil modificaţi;

— *testele la corticoliberină şi la somatoliberină (GRH)* s-au aplicat la om, dar valoarea lor diagnostică este încă în discuţie.

Explorările radiomorfologice vor localiza leziunea în special tomografia computerizată (fig. 23).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv.* Prezenţa hipopituitarismului asociat unui sindrom neurologic-metabolic de tip hipotalamic sau diabetului insipid orientează diagnosticul, ca şi prezenţa galactoreei hiperprolactinemice. Cu excepţia prolactinei, nvelul bazal al hormonlor hipotalamohipofizari nu are valoare diagnostică particulară. Frecvent, în sindroamele hipotalamice se perturbă numai dinamica hormonală, respectiv ritmurile biologice ale hormonilor adenohipofizari şi răspunsul lor la stimulatorii hipotalamusului; în schimb la stimularea hipofizei cu neurohormoni răspunsul este bun, deşi există excepţii destul de numeroase. Explorările radiomorfologice localizează regiunile decelabile.

Diagnosticul diferenţial cel mai dificil este cu hipopituitarismul primar şi cu microadenoamele hipofizare (cu diametru sub 10 mm).

Evoluţia depinde de agentul etiologic; adeseori este foarte lentă chiar la leziuni tumorale. Persistenţa tulburărilor funcţionale se poate complica cu alterarea receptivităţii ţesuturilor (de exemplu, hipogonadismul din sindromul Kallman rezistă la tratamentul cu gonadotropi, iar hipofiza nu răspunde la stimularea acută cu LRH).

Tratamentul endocrin al insuficienţei hormonilor hipofizotropi; deficitul gonadorelinei (LRH) se tratează în mod tradiţional cu hormoni sexuali, iar pentru inducerea ovulaţiei şi a spermatogenezei cu gonadotropi. În epoca modernă amenoreele din grupa a 2-a O.M.S. beneficiază de stimularea LRH cu clomifen citrat (50—100 mg×5 zile/lună), iar cele din grupa 1 O.M.S. de administrarea pulsatilă de doze mici de (LRH 5—20 mcg s.c. la fiecare 90 minute, prin pompe portabile computerizate sau 200 mcg per nazal la 4 ore) sau analogi cu durată scurtă de acţiune tip (D-Leu^6-PRO^9-MHEt)-LRH, per nazal 50 mcg la 12 ore; pubertatea întîrziată la băieţi a beneficiat de acelaşi tratament neuroendocrin.

Hiperprolactinemiile netumorale, la femeile cu amenoree şi infertilitate (grupa a 6-a O.M.S.) sau la bărbaţii cu hipogonadism, se corectează spectaculos cu agonistul dopaminei — bromocriptina (5,0—7,5 mg/zi per os). Efectul se obţine în circa 6 săptămîni şi se menţine pe pe-

Scanned with OKEN Scanner

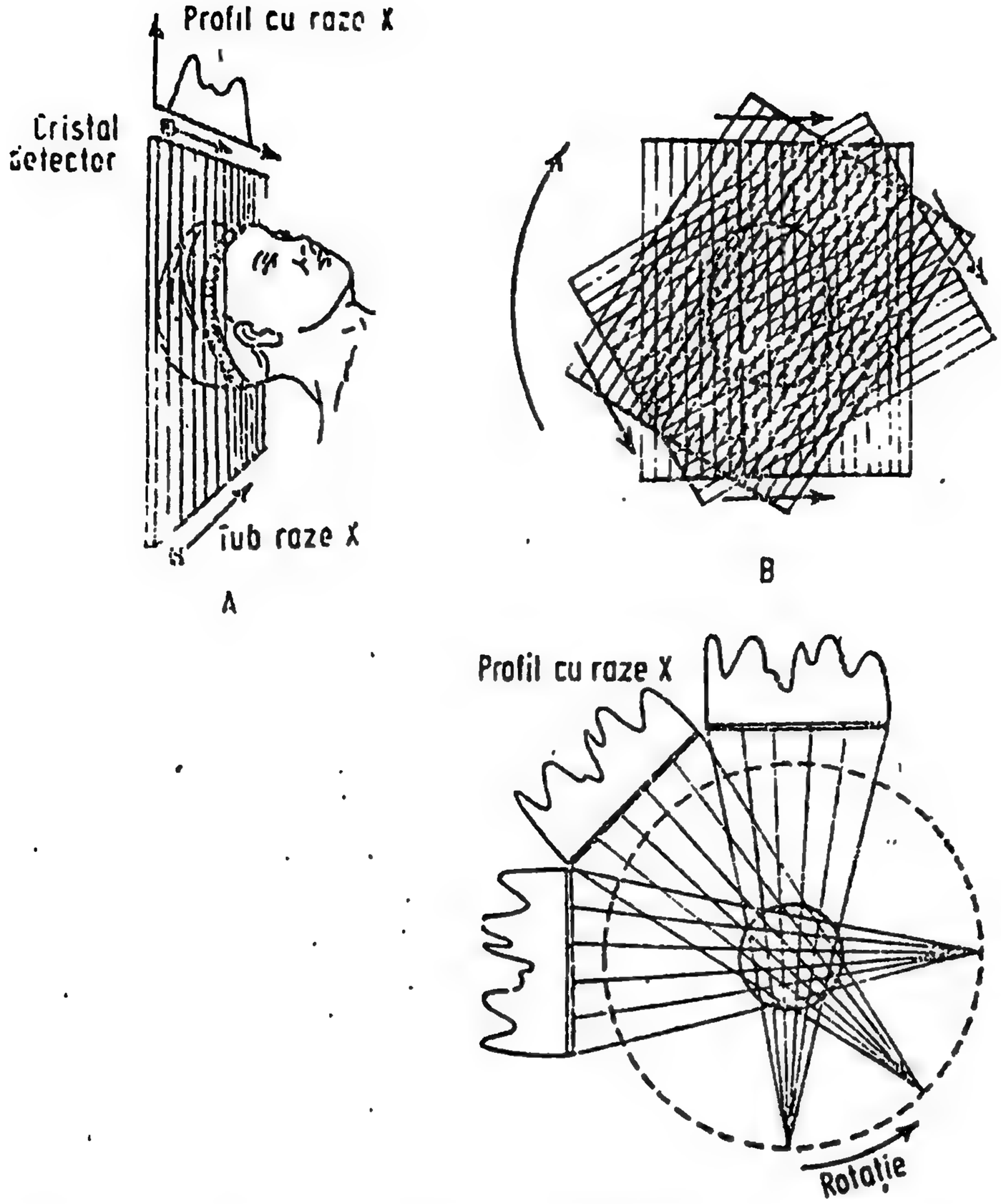


Fig. 23. Schema de principiu a tomografiei computerizate:
A — tomografia produce un profil cu raze X; *B* — rotirea emițătorului cu cîte un grad pînă la 180°, cu repetarea tomografiei de fiecare dată; *C* — ilustrarea tomogramelor multiple, care trebuie integrate de un computer (după R. S. Leadley).

rioada administrării medicamentului. În cazul prolactinoamelor schema de tratament este alta, cu doze mai mari de 20—30 mg/zi, deoarece, pe lîngă efectul antisecretor antiprolactinic, se urmărește și un efect antiproliferativ antitumoral care apare doar la doze mari de bromcriptină.

Disfuncția GRH din nanismul psihosocial beneficiază de blocajul beta-adrenergic cu propranolol (40 mg×2/zi), iar nanismul „hipofizar" idiopatic de injecții pulsatorii de GRH (10 μg s.c. la 3 ore). Disfuncția corticoliberinei (CRH) din boala Cushing netumorală se tratează cu antiserotoninicul ciproheptadina (24 mg per os pe zi, cu efect după minimum 15 zile). Pentru bulimie și obezitate s-a utilizat antagonistul opiaccelor-naloxonul (15 mg i.m./zi) sau agoniști adrenergici de tip amfetamina, iar pentru anorexie — substanțe antiserotonine (ciproheptadina 4—6 mg/zi).

ALTE SINDROAME HIPOTALAMICE

Alte sindroame hipotalamice, cum sînt *epilepsia hipotalamică*, *sindroamele periodice cu hipercortizolism tip Wolff* sau diverse sindroame congenitale, cum este *sindromul Laurence-Moon-Biedl* (hipogonadism, po-

Scanned with OKEN Scanner

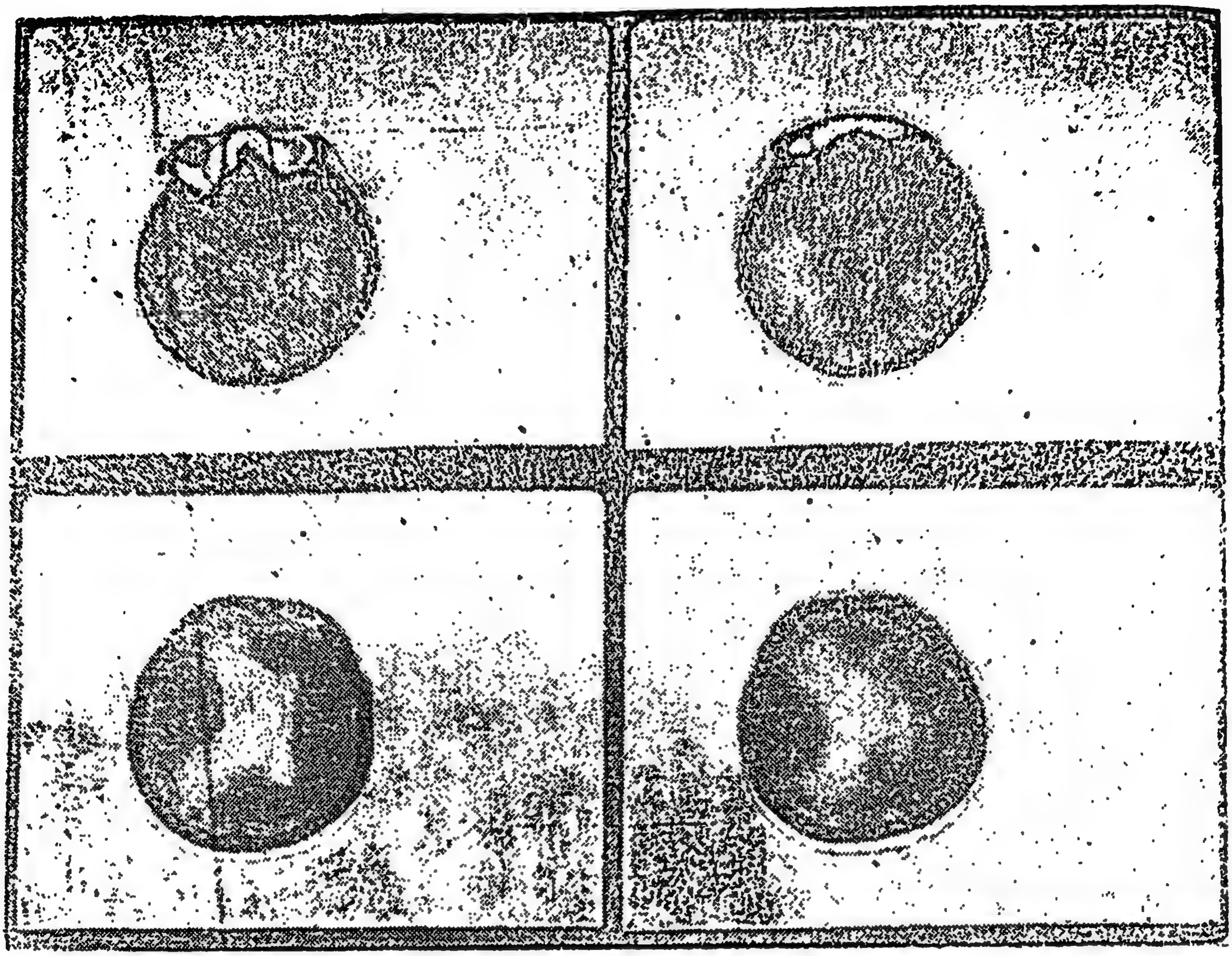


Fig. 24. Hidrocefalie internă și zone de ischemie și atrofie cerebrală difuză la o femeie de 28 ani cu amenoree-galactoree și demență tomografie computerizată cu contrast (efectuată de dr. N. Simionescu, Spitalul 9).

lidactilie, retinită pigmentară, diabet insipid) au o frecvență mică. Disfuncții hipotalamice apar în toate suferințele cerebrale difuze, fie cu leziuni organice întinse (fig. 24), fie cu leziuni structurale mici, de exemplu, în hipertensiunea intracraniană benignă sau în sindromul de șa turcească „goală primară". De asemenea, apar în cadrul unor tulburări psihologice; un exemplu tipic este anorexia nervoasă.

Hipertensiunea intracraniană benignă *(pseudotumor cerebri)* apare fie idiopatic sau la întreruperea bruscă a corticoterapiei sau în cursul tratamentului cu contraceptive orale etc. Dieta hiposodată, corticoterapia, diureticele sau drenarea LCR prin puncții lombare repetate corectează tulburările; ele se pot remite și spontan.

Sindromul de șa turcească „goală" are o formă primară și una secundară. Forma primară există la 5% dintre bolnavii cu șa turcească lărgită și se datorește unui defect în formarea diafragmei șeii turcești, ceea ce permite ca orificiul prin care trece tija hipofizei să fie larg (peste 5 mm), iar prin el să pătrundă spațiul subarahnoid plin cu lichidul cerebrospinal în interiorul fosei pituitare (fig. 25).

Clinic pot apărea disfuncții hipotalamohipofizare variate, nesistematizate, pe axa prolactinei sau a gonadotropilor, obezitate, hipertensiune

arterială și fenomene de *pseudotumor cerebri*. Radiologic apare o lărgire a șeii turcești provocată de eroziunea osului de către pulsațiile LCR, ceea ce creează imaginea falsă a unei tumori evolutive.

Diagnosticul este pus de examenele radiologice cu substanțe de contrast injectate în spațiul subarahnoidian (ser sau metrizamid) sau intravenos (Odiston sau Metrizamid) (v. fig. 25). *Complicația* cea mai gravă este fistula nazo-sfenoidală cu liquoree sau, rar, angajarea chiasmei optice în fosa pituitară.

Terapia, de regulă, nu este necesară. Trebuie evitate greșelile de diagnostic cu iradieri sau operații eronate. Se tratează hipertensiunea intracraniană benignă, dacă este prezentă, și se astupă fistulele cu LCR pe cale transnazală cu mușchi și fascie.

Anorexie nervoasă *(anorexia nervosa)* — sindrom psihopatologic caracterizat prin privare autoimpusă de alimente (inapetență pînă la aversiune pentru alimente), cu pierdere ponderală severă (peste 25% din greutatea inițială, pînă la caşexie), tulburări metabolice și endocrine severe; netratat duce la moarte (5—25% cazuri). Debutează la femei cu vîrsta sub 25 ani. Rareori apare la bărbați. A fost incorect clasificat de Simmonds drept caşexia hipofizară.

Simptomatologie. Pacienții au tulburări de comportament, anorexia alternînd cu bulimie și vărsături (adesea autoimpuse), deși caşecticii sînt alerți, neliniștiți. La femeie apar constant amenoreea și atrofia de tract genital; adeseori apar lanugo, friłozitate, bradicardie (sub 60/min), piele uscată. Hipoestrogenismul este sever. T_3 seric este scăzut, iar T_4 și indexul tiroxinei libere sînt normale. Părul axilar și pubian, dependent de androgenii suprarenali, se conservă. Pot apărea hipokaliemii severe secundare subnutriției și vărsăturilor, care să pună în pericol viața și hipofosforemie cu insuficiență respiratorie, cardiacă, miopatie.

Diagnosticul pozitiv este precizat pe baza semnelor clinice după excluderea hipopituitarismului primar și a altor boli psihice majore (psihoze afective, schizofrenie, nevroză fobică). Gonadotropii sînt scăzuți, dar cresc după stimulare cu LRH și nu sînt totdeauna stimulați de clomifen. Spre deosebire de hipopituitarismul primar, în anorexia nervoasă cortizolemia și STH-ul au nivel seric ridicat, dar somatomedina C este scăzută; ritmul circadian al cortizolului este alterat; răspunsul la metyrapon și hipoglicemia insulinică sînt exagerate. Etiopatogenia nu este clarificată. Adesea este expresia unor conflicte psihosexuale sau psihoalimentare. Amenoreea este psihogenă, subnutriția fiind doar un factor favorizant. Anorexia este mediată de circuitele serotoninice.

Evoluează spre caşexie sau cu remisiuni spontane; 5—25% decedează.

Tratamentul este dificil. Se folosesc psihoterapia și medicația psihotropă, echilibrarea hidroelectrolitică (potasiu și fosfor) și nutritivă (uneori parenteral), stimularea apetitului cu ciproheptadină (4—8 mg per os de 4 ori pe zi), un antiserotoninic și antihistaminic; substituție estrogenoprogesteronică (etinilestrodiol 25 mcg os/zi×21 zile pe lună, cu medroxiprogesteron 10 mg per os pe zi asociat în ultimele 7 zile), iar la bărbat testosteron enantat 200 ng i.m. la două săptămîni. Nu se administrează hormoni tiroidieni. Tratament etiologic se poate face cu antidepresante triciclice (amitriptilina 25 mg—150 mg/zi, per os sau cu substanțe înrudite, de exemplu, lervion 30—120 mg). Prognosticul este rezervat. Remarcăm ca un fapt încă neexplicat că endometrul poate fi relativ refractar la tratamentul estrogenoprogesteronic în amenoreele psihogene.

Scanned with OKEN Scanner

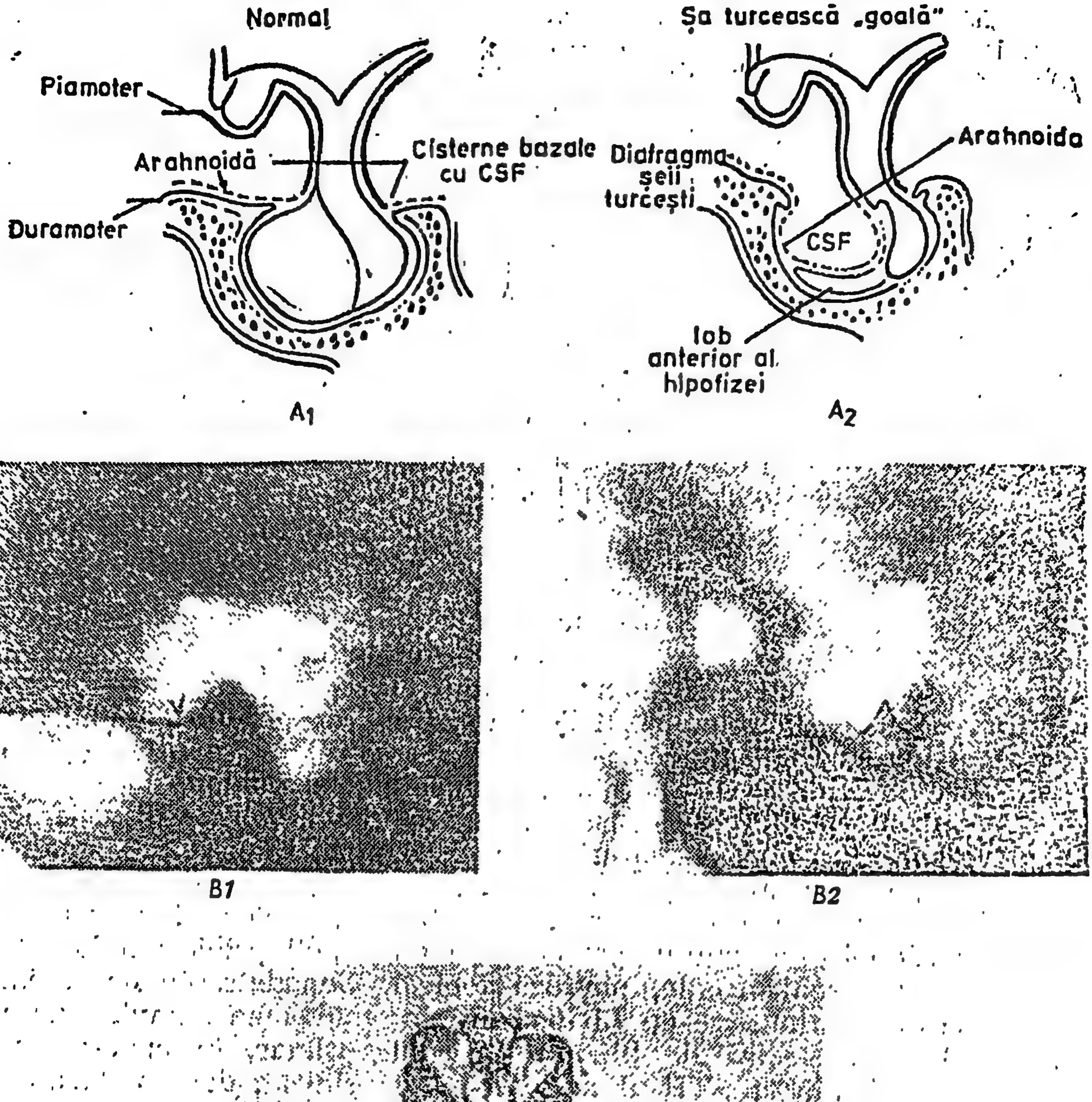


Fig. 25. Sindromul de șa turcească goală:

A_1, A_2 — diagrame ale șeii turcești. În sindromul de șa turcească goală spațiul subarahnoidian herniază prin orificiul diafragmei selare în șaua turcească și o poate invada prin pulsațiile lichidului cerebrospinal (CSF) (după R. Jordan citat de I. Cincă, S. Login, 1982); B_1, B_2 — pneumoencefalotomografie (efectuată de S. Login, Clinica de Neurologie Colentina); B_1 — aspectul la omul normal. Diafragma sehră are o poziție „în hamac" (linia punctată și săgeata V); B_2 — sindrom amenoree-galactoree cu hiperprolactinemie și sindrom de șa turcească goală primară; C — tomografie computerizată (efectuată de dr. S. Georgescu, Spitalul Clinic Fundeni); sus: secțiune axială; jos: reconstrucție sagitală de-a lungul planului marcat cu două linii pe figura de sus. Se observă substanța de contrast care pătrunde până în fundul șeii turcești; sindrom de șa turcească goală secundar tratamentului unui prolactinom gigant cu bromcriptin 30 mg/zi timp de 2 ani de zile. Clinic persistă amenoree primară și sindromul de chiasmă optică.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL SINDROAMELOR ORGANICE HIPOTALAMICE

Etiologia este prezentată în tabelul 11 pe baza examenelor anatomopatologice. Cu puține excepții (cum este hamartomul producător de LRH și ganglioneuronul producător de GRH), etiologia este comună tuturor sindroamelor hipotalamice. Reamintim că majoritatea sindroamelor hipotalamice sînt funcționale, cu leziunile organice nedecelabile, cu etiologie idiopatică.

Tabelul 11

Etiologia sindroamelor hipotalamice cu leziuni structurale (elaborat pe baza studiilor anatomopatologice ale lui Daniel P., Treip C., 1977 și Blotner 1958)

Compresiuni pe hipotalamus:	Craniofaringiom	
	Adenom hipofizar cu extensie supraselară	
	Meningiom	
	Gliom de nerv optic	
	Tumorile glandei pineale	
	Chordom	
	Chisturi arahnoidiene	
	Granuloame: histocitoza X, granulomul hipofizar cu celule gigante	
	Hipertensiunea intracraniană	
Tumori invazive hipotalamice:	Gliom, astrocitom pilocitar și ependimon	Primare
	Pinealom ectopic (germinom)	Primare
	Metastaze de carcinom	Secundare
	Adenom hipofizar malignizat (invaziv)	Secundare
	Sarcom meningeal	Secundare
	Osteosarcom, condrosarcom	Secundare
	Infiltrații leucemice, boală Hodgkin	Secundare
Malformații:	Hamartom	
	Chisturi (arahnoidiene, de ventricul 3, de plex coroid)	
	Sindromul de șa turcească „goală" primară	
	Stenoza de apeduct Sylvius	
Iatrogen:	Radioterapie externă sau interstițială	
	Secțiunea tijei hipofizare	
Traumatic cu sau fără fractură de bază de craniu		
Inflamații:	Leptomeningită acută	
	Abcese hipotalamice	
	Meningită tuberculoasă	
	Sifilis	
	Sarcoidoză	
	Osteomalacie de os sfenoid	
Vascular:	Anevrisme de arteră comunicantă anterioară și posterioară	
Degenerative:	Scler ozătuberală	
	Sindrom Jakob—Creutzfeldt, sindrom Tay Sachs	
	Atrofie primară de nuclei supraoptic și paraventricular	
	Glioze	
Carențiale —	Sindromul Wernicke (carența vitaminei B_1)	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 12

Incidența sindroamelor hipotalamice clinice la 60 de cazuri cu leziuni structurale verificate anatomopatologic (după Bauer, 1954)*

Sindrom	Nr. total de cazuri
Pubertate precoce	24
Hipogonadism	19
Diabet insipid	21
Tulburări psihice	21
Obezitate și/sau bulimie	20
Somnolență	18
Emaciere și/sau anorexie	15
Termodisreglare	13
Convulsii (crize autonome)	9
Tulburări sfincteriene (urinare, rectale)	5
Dishidroză	4

* Diagnosticul clinic a fost greșit la 50% de cazuri, iar precizarea diagnosticului a avut loc între 10 luni și 28 de ani de la debutul clinic al bolii.

Diagnosticul etiologic este sugerat de clinică și confirmat de laborator. Modificările endocrine sau vegetative ale leziunilor hipotalamice pot preceda cu 1—10 ani depistarea unei tumori, semnele clinice aparente fiind în ordinea frecvenței tulburările în sfera reproducerii și sexualizării, diabetul insipid și apoi tulburările neuropsihice și vegetative (tabelul 12). Localizarea clinică a leziunii pe nuclei hipotalamici specifici este dificilă cu excepția diabetului insipid (tab. 13). Compresia structurilor din vecinătatea hipotalamusului, respectiv chiasma optică, tija hipofizei, vasele cerebrale, nervii cranieni, ventriculul 3 cerebral, ajută localizarea (fig. 26).

Tabelul 13

Corelații anatomoclinice între nucleii hipotalamici lezați și simptomatologie (modificat după Christy, Warren, 1981)

Localizarea leziunii	Simptomatologie
Aria preoptică	Vegetativă: aritmii cardiace, edem pulmonar incontinență de urină Hipertensiune Caşexie Anorexie, pierdere ponderală
Hipotalamus anterior Hipotalamus lateral Hipotalamus medial Nc. supraoptic paraventricular Nc. dorsolateral Nc. ventromedial	Diabet insipid Anorexie Hiperfazie, obezitate Instabilitate emoțională Hipodipsie Insuficiența hormonilor hipofiziotropi Somnolență, tulburări de conștiință Memorie deficitară Hipokinezie Hipotermie
Nc. eminenței mediane	
Hipotalamus posterior	

Scanned with OKEN Scanner

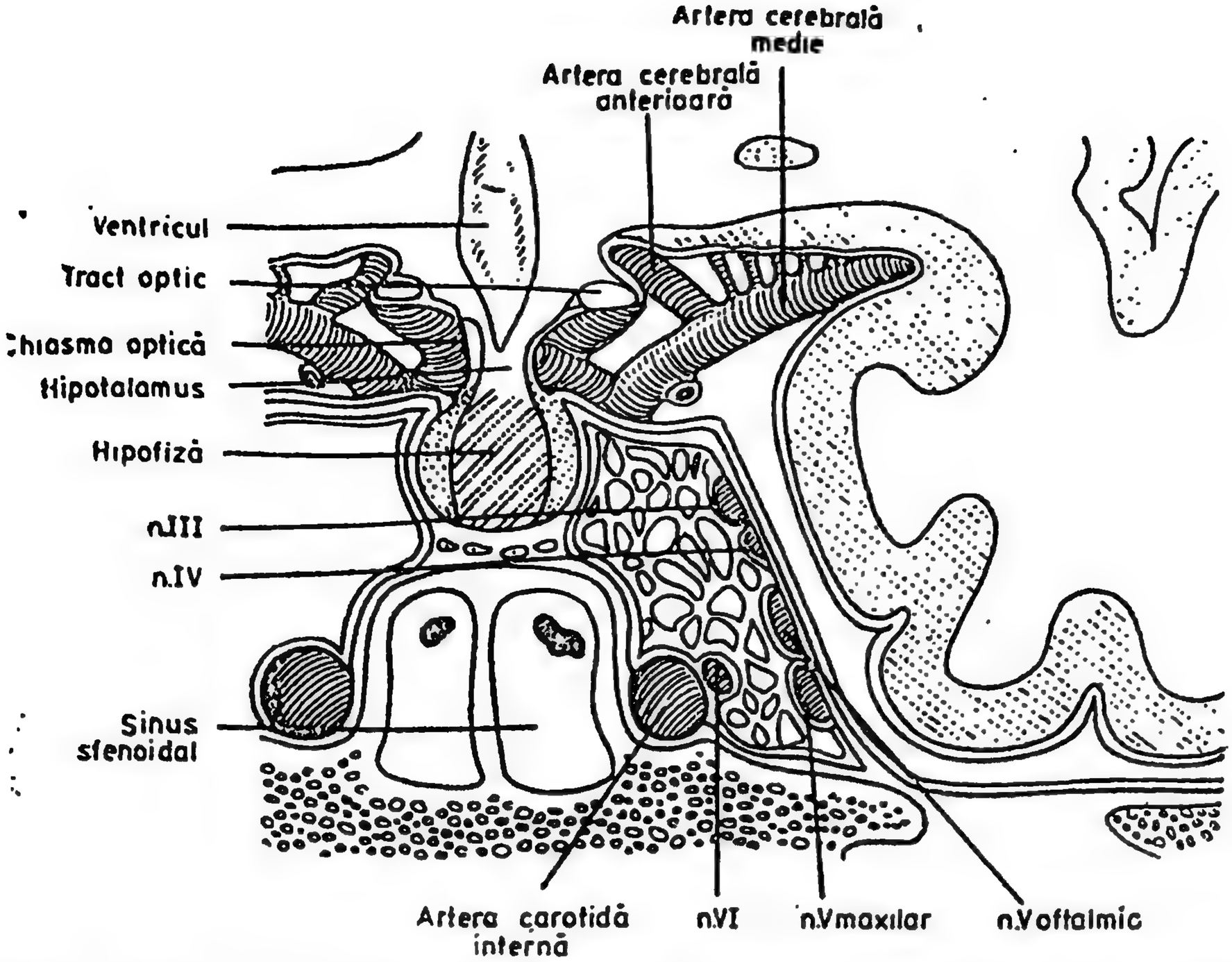


Fig. 26. Localizarea topografică a hipotalamusului în raport cu alte formaţii anatomice (după Martin şi colab., 1978).

Natura leziunii este uneori indicată de semnele bolii de bază. Spre exemplu, histocitoza X la copil se manifestă cu nanism, exoftalmie şi diabet insipid; sarcoidoza are frecvent localizări pulmonare asociate; meningitele au un tablou clinic zgomotos caracteristic; tulburările induse de radioterapie şi traumatisme sînt corelate cronologic cu evenimentul; prezenţa cancerului primar (bronşic, mamar etc.) orientează spre metastaza cerebrală. Alteori semnele clinice nu pot indica natura leziunii: de exemplu, stenoza de apeduct Sylvius şi hipertensiunea intracraniană benignă *(pseudotumor cerebri)*.

Investigaţii paraclinice: — Testele hematologice, biochimice şi microbiologice curente depistează leucemiile, sifilisul, tuberculoza.

— *Radiografiile simple* orientează spre leziuni în fosa pituitară sau în afara şeii turceşti; calcificările supraselare pot indica un craniofaringiom, o arahnoidită tbc şi mai rar alte tumori calcificate; hiperostoza orientează spre meningiom.

— Examenul *oftalmologic*, în prezenţa unui sindrom de chiasmă optică asociat cu modificări ale şeii turceşti, ne orientează la copii spre craniofaringiom sau gliom de nerv optic (verificăm găurile optice), iar la adulţi spre adenomul hipofizar expansiv. Tulburările vizuale cu sindrom clinic hipotalamic şi radiografii osoase şi de şa turcească normale orientează spre gliomul hipotalamic şi pinealom ectopic sau spre meningiom dacă apar hiperostoze.

— Investigaţiile *radiologice cu substanţe de contrast* sînt obligatorii cînd nu avem acces la tomografia computerizată, pentru a diferenţia, prin pneumencefalotomografie dirijată, tumorile care ocupă cisterna op-

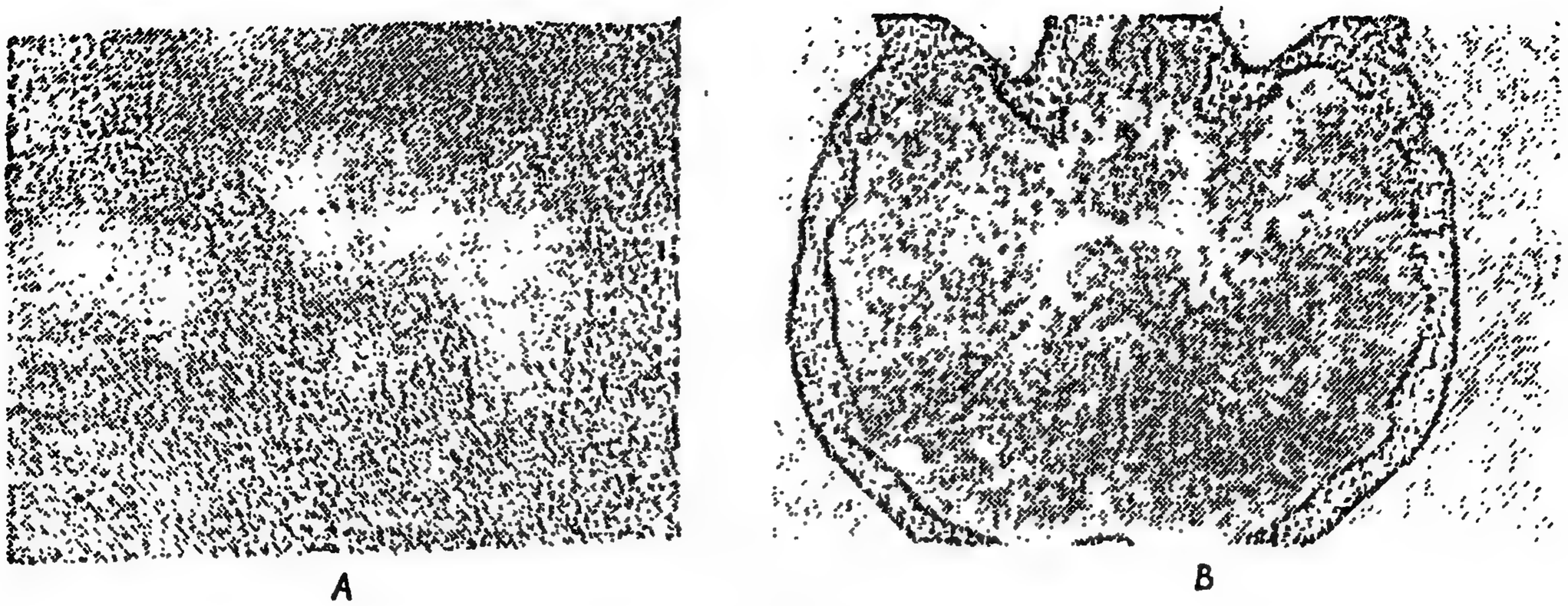


Fig. 27. Tumoare hipotalamică evidențiată:
A — prin pneumoencefalotomografie (dr. S. Login, Clinica de Neurologie Colentina) și *B* — tomografie computerizată (dr. N. Simionescu, Spitalul „Gh. Marinescu"). În linia punctată măsoară diametrul tumorii: 17 mm. Cazul I.E., ♀, 22 de ani cu diabet insipid și amenoree secundară (după M. Coculescu).

tochiasmatică (fig. 27) de sindromul de șa turcească goală și de stenoza de apeduct Sylvius cu hidrocefalia internă; prin angiografie carotidiană diagnosticăm anevrismele (fig. 28) și tumorile hipervascularizate tip meningiom.

— *Tomografia computerizată* localizează cu precizie leziunile de peste 1 cm (v. fig. 27, B) și identifică precoce calcificările ca și leziunile chistice din craniofaringiom sau chisturile arahnoidiene; au putut fi vizualizate metastaze hipotalamice (fig. 29) sau infiltrate granulomatoase de cîțiva milimetri în tija hipofizară.

Fig. 28. Anevrismul arterei carotide interne (după S. Login, M. Coculescu, 1982).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

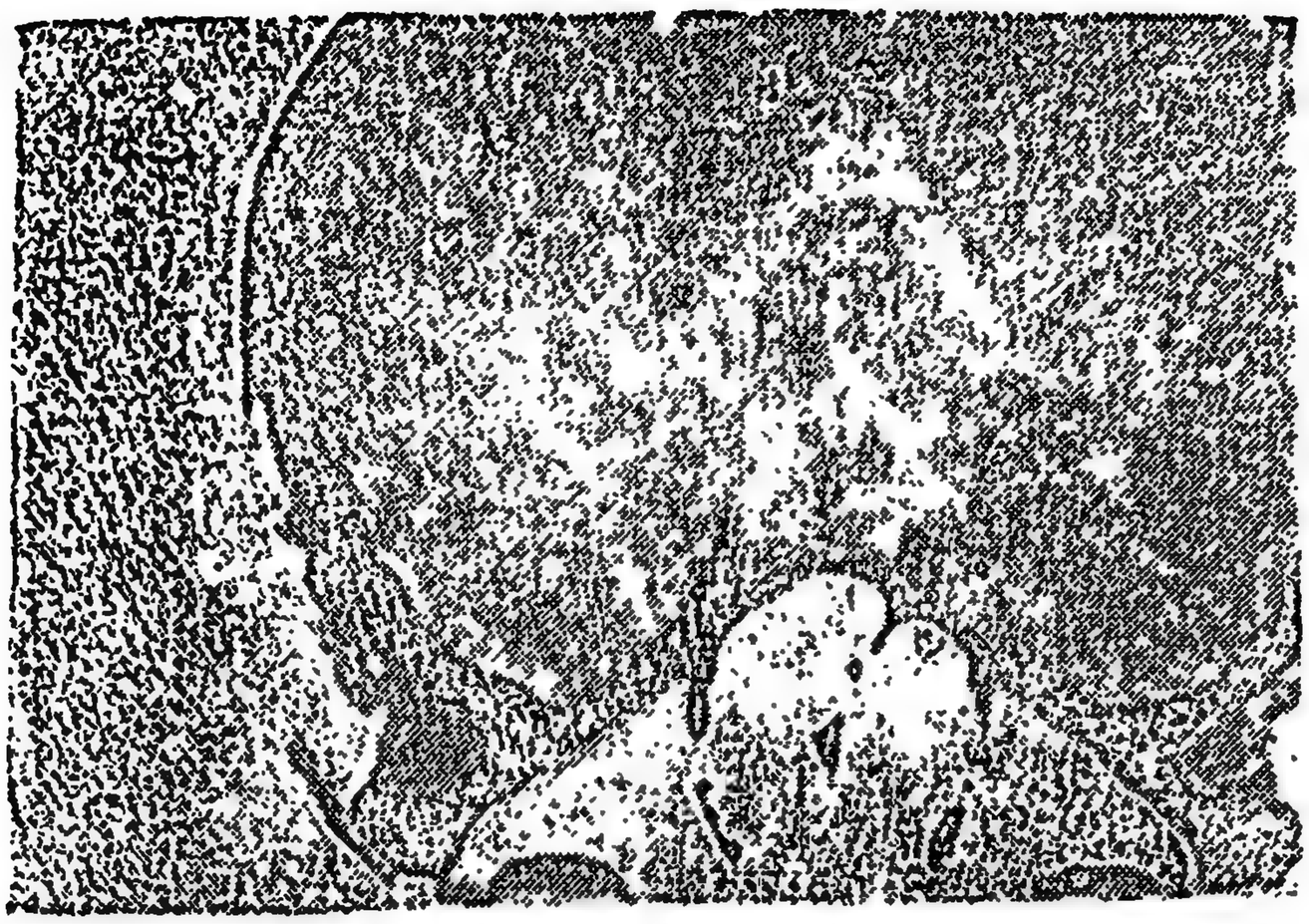


Fig. 29. Metastază hipotalamică la un bolnav cu diabet insipid şi cancer pulmonar (după M. Coculescu, C. Dumitrescu, 1983).

— Natura *histologică* nu poate fi precizată decît anatomopatologic (intraoperator sau prin biopsie stereotaxică). În această zonă ambele proceduri sînt periculoase.

TRATAMENT ETIOPATOGENIC

1. Pentru tumorile regiunii hipotalamusului tratamentul se efectuează chirurgical şi radioterapic; nu se cunoaşte o chimioterapie eficace. Calea de abordare chirurgicală (transfrontală sau transsfenoidală) şi forma radioterapiei convenţionale (de voltaj scăzut respectiv roentgenterapia sau de voltaj ridicat utilizînd cobaltoterapia, betationul sau acceleratorul linear) depind de competenţa serviciului respectiv, de natura, localizarea şi întinderea tumorii. Radioterapia neconvenţională, cu particule grele, poate provoca leziuni în vecinătate. Unele tumori din zonă sînt radiosensibile (pinealomul ectopic — germinomul, adenomul hipofizar cu expansiune supraselară); altele — radiorezistente (craniofaringiomul, meningionul, chisturile). Tumorile hipotalamice intrinseci (astrocitoame, metastaze) nu se operează din cauza mortalităţii ridicate intraoperatorii. Chisturile şi craniofaringioamele chistice se pot puncţiona, cu atenţie însă, deoarece conţinutul lor este iritativ şi determină o meningită aseptică. Pentru tumorile invazive inoperabile cu hipertensiune intracraniană, se pun şunturi ventriculocisternale sau ventriculoatriale de drenaj (fig. 30). Rezultatul tratamentului chirurgical al tumorilor supraselare din vecinătate care comprimă hipotalamusul (de exemplu, craniofaringiomul) este grevat de o mortalitate operatorie de 10—14% şi de una generală de 30—40%, în contrast cu chirurgia tumorilor din fosa pituitară, efectuată pe calea transsfenoidală, care are o mortalitate sub 0,10%. Ameliorarea cîmpului şi acuităţii vizuale apare dacă compresiunea nervilor optici nu a depăşit cîteva luni şi este înlăturată cu succes. Tulburările endocrine nu se ameliorează, ci, de regulă, se agravează sau apar postoperator, dar se corectează bine cu tratamente hormonale.

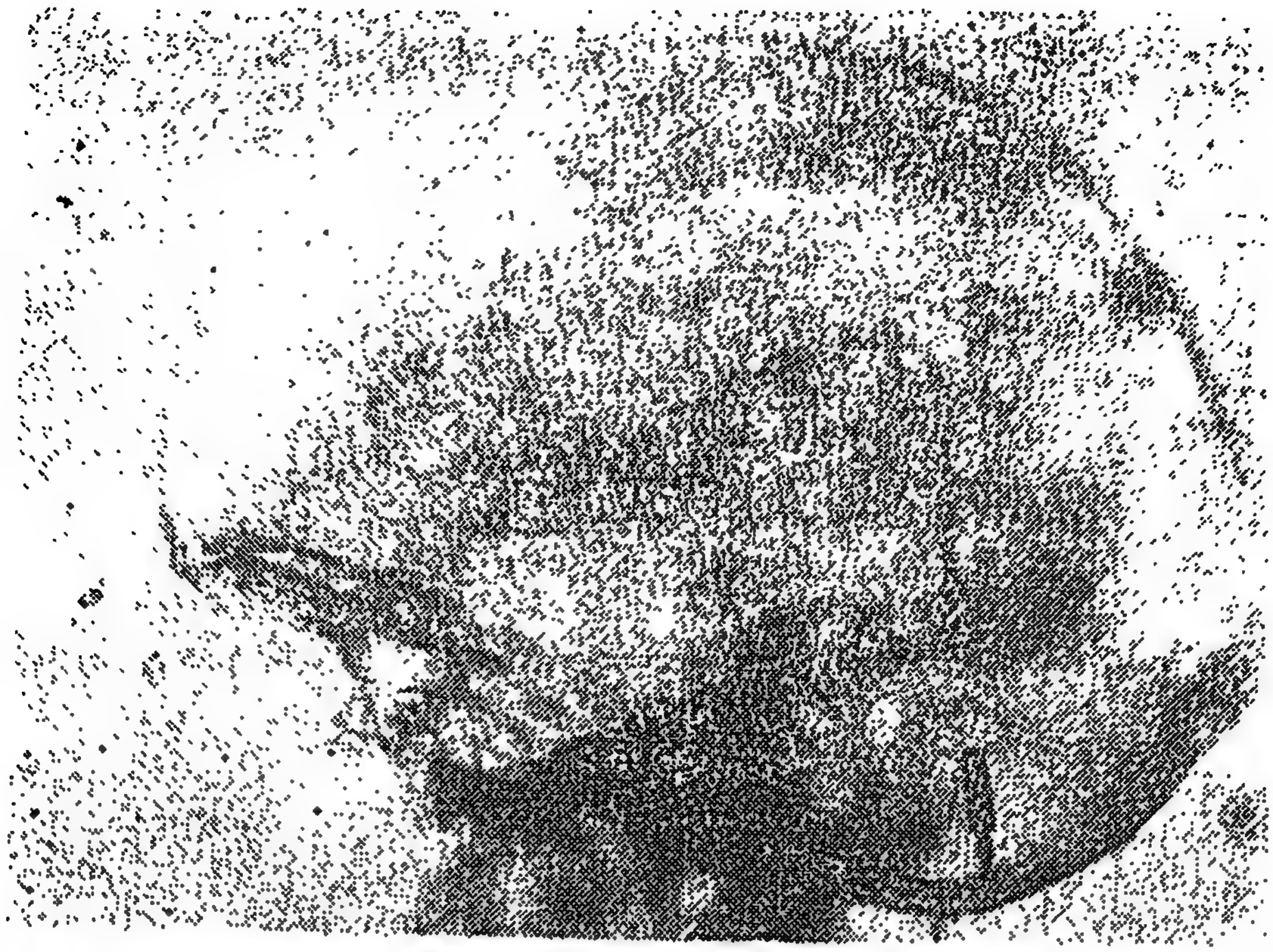


Fig. 30. Şunt ventriculocisternal. Cazul DC, ♀, 32 ani, tumoare hipotalamică manifestată prin hipertensiune intracraniană. Postoperator au persistat numai tulburările de memorie, amenoreea secundară şi obezitatea hipotalamică. Şaua turcească apare aplatizată ca o sechelă a hipertensiunii intracraniene prelungite (după M. Coculescu).

2. Histiocitoza X şi sarcoidoza beneficiază de corticoterapie şi radioterapie.

3. Leziunile vasculare de tip anevrismal se operează actualmente prin proceduri microchirurgicale cu sutura vaselor sub microscop.

4. Leziunile degenerative şi malformaţiile nu au tratament etiologic.

5. În anorexia nervoasă factorul etiologic este psihologic; se aplică psihoterapia şi antidepresivele triciclice (amitriptilina 25 mg/zi—150 mg/zi), pe lîngă stimulatori ai apetitului (citroheptadina).

* * *

CRANIOFARINGIOMUL

Craniofaringiomul este tumoarea supraţeritorială cea mai frecventă, după glioame, la copil şi puber. Poate apărea şi la adult. Jumătate din cazuri au fost depistate la oameni peste 20 de ani. Localizată în 85% de cazuri în regiunea supraselară, comprimă hipotalamusul şi, uneori, pătrunde în fosa pituitară; mai rar este localizată numai intraselar (15% cazuri). Etiopatogenic provine din resturile pungii Rathke — formaţiune neuroectodermală de origine a adenohipofizei — deci este o tumoare disembrioplazică. Celulele scuamoase embrionare de origine sînt localizate în zona anterioară a eminenţei mediane a hipotalamusului şi în tija hi-

pofizară și pot fi observate în mod fiziologic la un număr mic de nounăscuți.

Anatomopatologic este o tumoare benignă, cu histologie de derm sau de adamantinom, similară mugurelui dentar. Se calcifică la 94% dintre copii și 40% dintre adulții bolnavi. De regulă, degenerează chistic. Rareori este malignă.

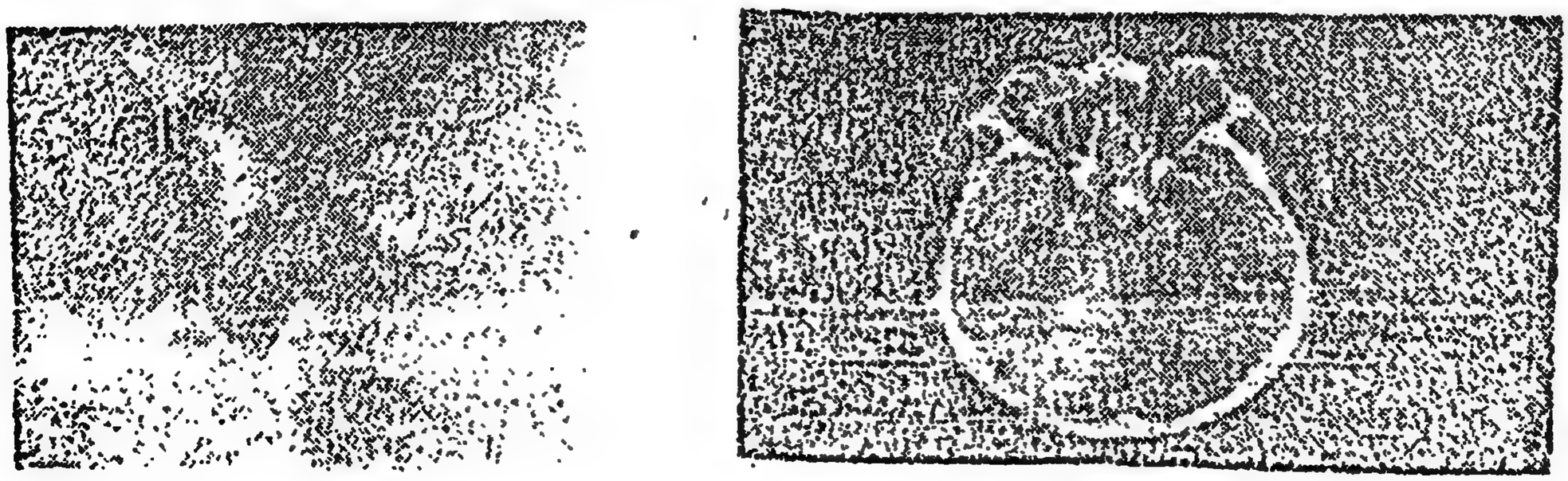
Fiziopatologia este tipică pentru tumorile care comprimă neinvaziv hipotalamusul, chiasma optică, tija hipofizară.

Clinic pot apărea cefaleea progresivă, diabetul insipid (10—40%), sindromul de chiasmă optică, nanismul armonic de tip „hipofizar" (40—60% din cazuri), hipogonadismul hipogonodotrop manifestat abia la pubertate, uneori cu eunucoidism (dacă secreția de somatotrop permite); uneori apare o obezitate hipotalamică, care cuprinde trunchiul, membrele, coborînd pînă la genunchi „în pantalon"; asociată hipogonadismului caracterizează sindromul Babinski-Fröhlich. S-a întîlnit și cașexie la 8—13% cazuri și ocazional, pubertate precoce adevărată. Tulburările oftalmologice sînt frecvente, iar la copii pot trece mult timp neobservate; sînt datorate compresiei nervului și a chiasmei optice (defecte asimetrice de cîmp vizual) și mai rar, edemului papilar, în caz de hipertensiune intracraniană prin hidrocefalie obstructivă. În acest caz apar cefalee violentă și vărsături incoercibile. Compresia hipotalamică poate determina somnolență, tulburări grave de memorie, dezorientare temporospațială, hipotermie.

Investigațiile radiologice (fig. 31, A) și oftalmologice (cîmpul vizual, fundul de ochi) sînt esențiale.

Diagnostic. *Diagnosticul preoperator a* fost spectaculos ameliorat de tomografia computerizată (CT). Aceasta delimitează tumoarea supraselară, indică precoce calcificările și zonele chistice asociate, ceea ce orientează spre craniofaringion (fig. 31, B). Testele endocrine definesc diabetul insipid central, insuficiența hipofizară secundară, uneori cu hiperprolactinemie, sau cazurile de pubertate precoce adevărată.

Diagnosticul diferențial se face cu alte tumori supraselare. Meningiomul este hipervascularizat și însoțit de hiperostoză. Gliomul de nerv optic are modificări ale găurilor optice caracteristice. Glioamele nu sînt de regulă, calcificate și nu au degenerări chistice.



A B

Fig. 31. Craniofaringiom:

A — pneumoencefalotomografie mediosagitală efectuată de dr. S. Login, Clinica de Neurologie Colentina). Se observă calcificări supraselare. Cazul A.M., ♀, 26 de ani, cu infertilitate prin anovulație; *B* — tomografie computerizată efectuată de dr. N. Simionescu, Spitalul „Gh. Marinescu". Se observă calcificaren intratumorală la bolnavul K.T., ♂, 55 ani, cu craniofaringiom. (după M. Coculescu).

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile sînt neurooftalmice, hipertensiunea intracraniană şi deficitul hipofizar cronic. Rareori apare o meningită aseptică prin ruperea chisturilor cu eliberare de lichid iritant.

Evoluţia este lentă.

Tratamentul este *etiologic* chirurgical şi hormonal substitutiv. Rata supravieţuirii a crescut cu introducerea corticoterapiei şi reechilibrarea hidroelectrolitică eficientă. Mortalitatea operatorie este de 10—14%. Complicaţiile endocrine datorate operaţiei apar cu regularitate, iar recidivele tumorale sînt frecvente (20% după microchirurgie). Microchirurgia sub microscop, după abordarea frontotemporală a tumorii, permite actualmente o extirpare cvasitotală; cele 15% cazuri situate intraselar pot fi extirpate pe cale transsfenoidală. În cazurile severe, cu hipertensiune intracraniană, se pot face intervenţii paleative cu şunturi de drenaj ventriculostriale şi aspiraţia chisturilor tumorale. Tulburările vizuale se ameliorează net postoperator, dacă nu au devenit ireversibile (ameliorarea continuîndu-se cîteva luni).

Craniofaringiomul este relativ radiorezistent. Radioterapia convenţională de înalt voltaj este recomandată postoperator, de unii chirurgi, pentru a preveni recidiva.

Tratamentul hormonal, esenţial pentru supravieţuire, constă în corticoterapie de substituţie (25 mg/zi hidrocortizon sau echivalenţi) şi de stres (peste 100—200 mg/zi) desmopresin (10—20 mcg nazal pe zi), tratament adecvat al hipogonadismului. Hipotrofia staturală se corectează spontan postoperator, cînd are loc un salt statural prin mecanisme incomplet clarificate. (Se vorbeşte de stimularea somatomedinelor şi a altor substanţe „insulin-like" prin hiperinsulinismul care acompaniază obezitatea, chiar dacă nivelul somatotropului seric este scăzut.)

Prognosticul craniofaringioamelor evolutive este rezervat, cu excepţia tumorilor situate în fosa pituitară (intraselar) (15% cazuri).

SINDROAME PARANEOPLAZICE CU NEUROHORMONI HIPOTALAMICI

A fost demonstrată secreţia paraneoplazică a trei neurohormoni: vasopresina, GRH (somatoliberina sau somatocrinina) şi CRH (corticoliberina), expresia lor clinică fiind respectiv sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic, acromegalia şi sindromul Cushing cu hiperplazie suprarenală bilaterală. Recent a fost identificată tireoliberina (TRH) în ţesuturi canceroase umane.

1. Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic. (SIADH) are două forme: *paraneoplazică* şi *hipotalamică.*

Forma paraneoplazică, descoperită de Schwartz şi Bartter, apare la bolnavii cu carcinoame care secretă AVP şi neurofizine NSN (respectiv unele carcinoame bronhopulmonare, duodenale, pancreatice, carcinoidul intestinal, sarcomul osului, boala Hodkin, unele hemangioblastoame cerebloase şi neuroblastoame nazale etc.).

Forma hipotalamică a fost bănuită de Parhon, şi demonstrată mai tîrziu de alţii, la pacienţi cu leziuni cerebrale diverse (traumatisme, me-

Scanned with OKEN Scanner

ningoencefalite, porfirie) sau cu boli pulmonare (tuberculoză, embolii, pneumopatii) sau după medicamente (vincristină, paracetamol, amitriptilină, tioridazin, tolbutamid, clorpropamid, carbamazepin, clofibrat ciclofosfamida).

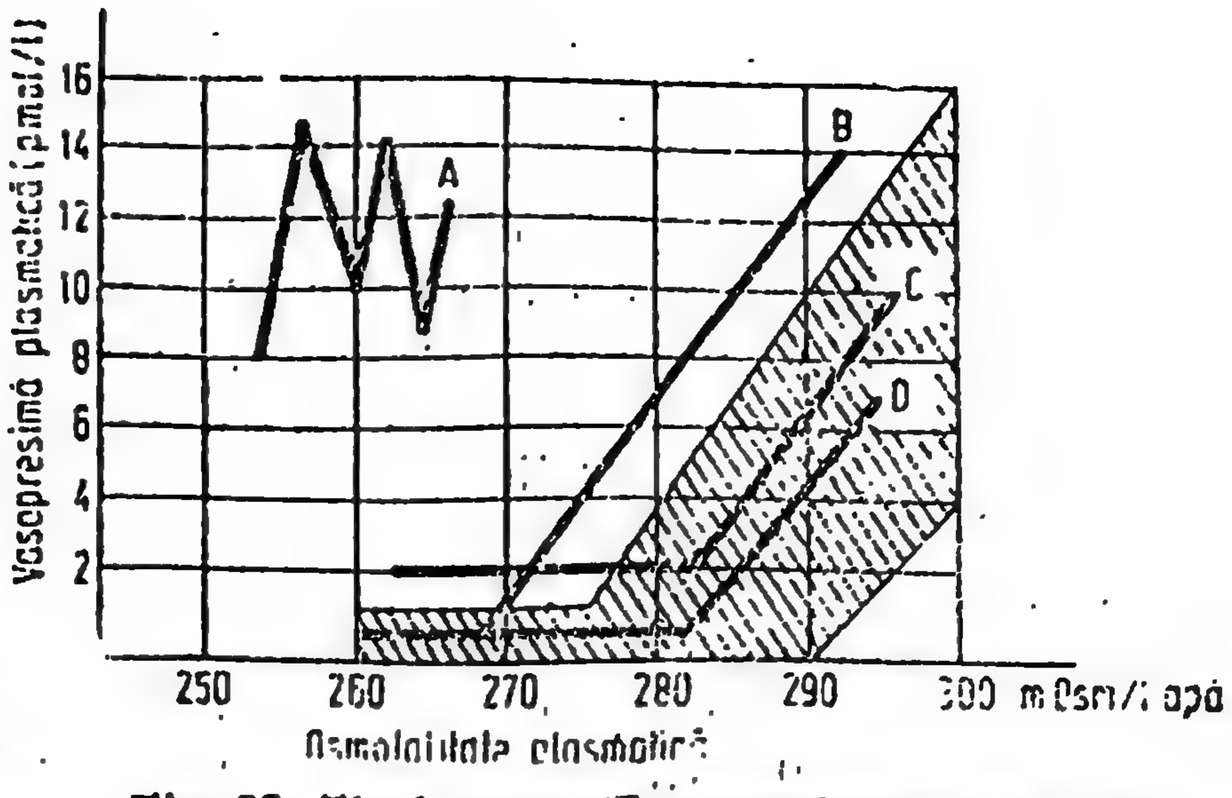


Fig. 32. Tipul secreției vasopresinei în SIADH:
A — secreție haotică; *B* — osmostat funcțional la un prag osmotic scăzut; *C* — vasopresina parțial independentă de valoarea osmolalității plasmei; *D* — antidiureză hipovasopresinică; *E* — răspunsul normal este haşurat (după G. L. Robertson şi colab., 1981).

Patogenic secreția paraneoplazică de AVP apare prin de regresie enzimatică. În ambele faze de SIADH există patru tipuri diferite de defecte de osmoreglare (fig. 32) în care secreția AVP și a neurofizinei corespondente persistă în condițiile unei plasme hipoosmolare. SIADH a fost reprodus la voluntari cărora li s-a administrat AVP exogenă, în condițiile aportului liber de apă.

Fiziopatologic, consecința excesului vasopresinei este apariția unei hiponatremii de diluție, cu exces al apei totale din organism, cu migrarea sodiului și apei în celule (de aceea nu apar edeme) și natriurează prin mecanisme incomplet clarificate (efect de tipul „factor trei natriuretic"). Edemul cerebral și scăderea compensatorie a conținutului de solvați cerebrali (electroliți, aminoacizi) explică sindromul clinic neurologic al hiponatremiei.

Semnele clinice apar la o natremie de 130 mEq/l, cu letargie, apatie, dezorientare, scăderea reflexelor tendinoase; urmează crampe musculare, anorexie și greață, respirație Cheyne Stokes, hipotermie, reflexe patologice; sub 120 mEq/l apar stupoare, paralizie pseudobulbară, crize comițiale, comă, cu deces în 10—55% de cazuri. *Laboratorul* evidențiază hiponatremie (sub 136 mEq/l pînă la 100 mEq/l), hipoosmolaritatea plasmei (sub 275 mOsm/l), o diureză cu volum normal cu urina diluată (400—800 mOsm/l, densitate 1006—1017), dar hipertonă față de plasmă cu o natriureză peste 20 mEq/l (de regulă, 100—190 mEq/l).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* este sugerat de tabloul hiponatremiei și de leziunea cauzală. Caracteristic pentru SIADH, clearance-ul apei libere se poate menține negativ chiar la o încărcare cu apă, iar vasopresina plasmatică este adesea în concentrație ca la adultul normal (1—10 ph/ml), dar fără a fi inhibată de hipoosmolaritatea plasmei (v. fig. 32).

Diagnosticul diferențial se face cu hiponatremia din insuficiența corticosuprarenală și hipotiroidism; cu hiponatremia din stările edematoase, respectiv insuficiență cardiacă, ciroză, sindrom nefrotic (natriureza în aceste condiții este scăzută sub 10 mEq/l); cu hiponatremia prin pierderi renale și extrarenale de apă cu electroliți (diuretice, leziuni tubulare, renale, vărsături, diaree), care este însoțită de hipovolemie și pericol de colaps.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția depinde de boala de bază: *complicațiile* sînt neurologice, datorate hiponatremiei, la care se adaugă complicațiile carcinomului cauzal.

Tratamentul SIADH constă în restricția apei, la care se asociază medicamente de blocare a receptorilor vasopresinici: litium sau democlocilina, sau de inhibare a eliberării vasopresinei: fenitoina. Hiponatremia acută severă este corectată cu o asociere de soluție salină hipertonă intravenoasă și un diuretic de ansă Henle, pînă cînd natremia urcă la 130 mEq/l. Tratamentul etiologic se asociază.

2. Secreția paraneoplazică de corticoliberină (CRH) are drept particularitate faptul că în aceeași tumoare (carcinom bronșic cu celule mici, carcinom pancreatic, timic, feocromocitom etc.) se produc ectopic CRH și ACTH, primul avînd rol de stimulare paracrină a substanțelor de tip ACTH.

Clinic se manifestă printr-un sindrom Cushing cu hiperplazie suprarenală bilaterală.

Tratamentul este chirurgical sau, în cazuri depășite, paleativ, cu O'p'DDD, metirapon și aminoglutetimid.

3. Secreția paraneoplazică a somotoliberinei — hormonul de eliberare a somatotropului (GRH) a fost recent demonstrată (1982) prin izolarea și apoi sinteza GRF 1—40 și a GRF 1—44 din tumori pancreatice de la bolnavi care clinic prezentau acromegalie. Ulterior (în 1984) s-au descris ganglioneuroame (gangliocitoame) localizate în hipotalamus sau în fosa pituitară care au produs GRH și au provocat clinic acromegalie. S-au descris și cazuri cu acromegalie sau gigantism vindecate prin excizia unor tumori carcinoide bronșice care conțineau GRH și GH. Cu excepția acestor cazuri izolate, la imensa majoritate a acromegaliilor nivelul seric al somatoliberinei (GRH) nu este crescut, ceea ce indică acromegalia drept o boală de regulă a hipofizei și numai excepțional a hipotalamusului. Date moderne de morfologie care arată că în acromegalie nu există, de regulă, o hiperplazie a celulelor somatotrope hipofizare ci o proliferare a lor localizată, de tip tumoral, susțin acest punct de vedere.

Tratamentul etiologic al sindroamelor paraneoplazice este chirurgical și radioterapic și se adresează tumorii cu secreție hormonală ectopică.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOFIZA* (GLANDA PITUITARA)**

C. EŞANU, C. DUMITRACHE, A. GRIGORESCU, ECATERINA MILEA

GENERALITĂŢI

A. GRIGORESCU

Hipofiza este compusă anatomic şi funcţional din două părţi distincte: *hipofiza anterioară (adenohipofiza)* şi *hipofiza posterioară (neurohipofiza)* (tabel 14). Lobul intermediar este rudimentar la om (fig. 33)

Terminologia recomandată de Comisia internaţională a nomenclaturii anatomice privind diviziunea glandei pituitare (hipofizei)

Adenohypophysis (Adenohipofiza)	*Lobus glandularis* (lobul glandular)	*Pars distalis*, *Pars tuberalis*, *Pars intermedia* — Lobul anterior *Processus infundibuli* — Lobul posterior
Neurohypophysis (Neurohipofiza)	*Lobus nervosus* (lobul neural) *Infundibulum* (tija neurală)	*Pediculus infundibularis* (tulpină) *Bulbus infundibularis* (bulb) *Labrum infundibularis* (eminenţa mediană a tuber cinereum)

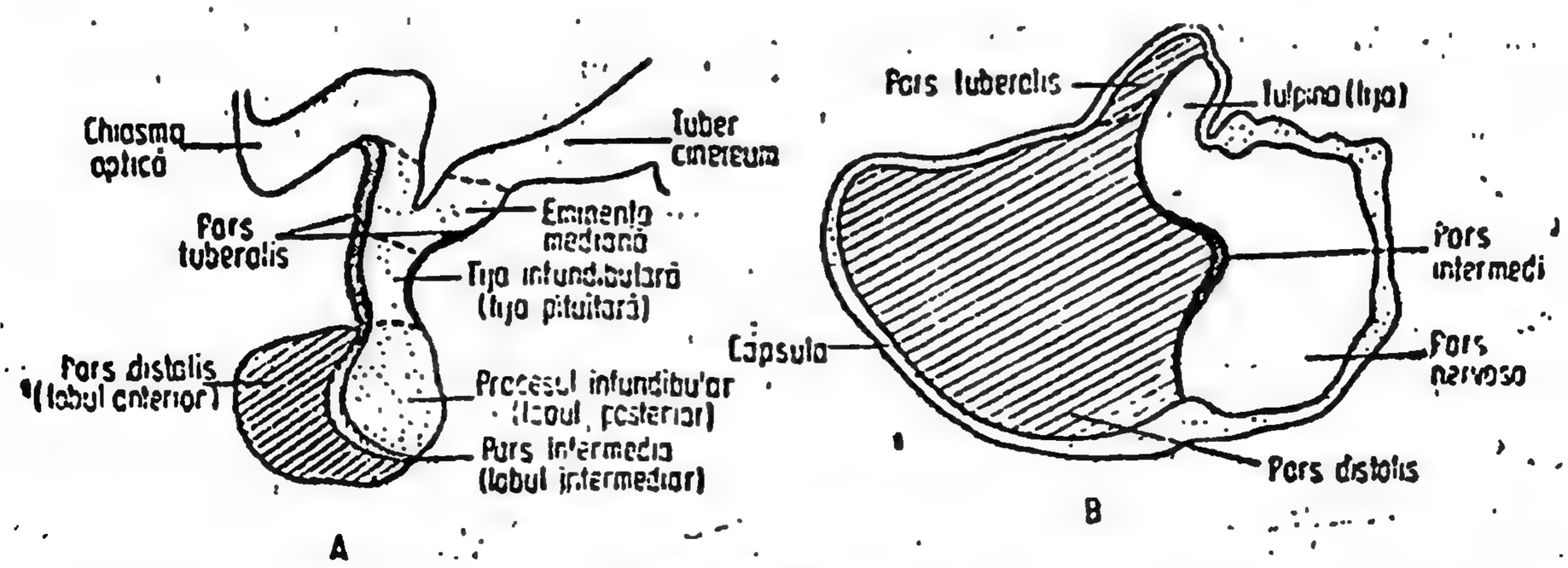


Fig. 33. Hipofiza:

A — secţiune medio-sagitală prin hipofiză, tijă şi baza creierului; *B* — secţiune medio-sagitală prin hipofiză

* *Hipofisis* = de la grec. apărut sub.
** *Pituita* = de la grec. flegmă.

Scanned with OKEN Scanner

Se găseşte situată la baza creierului în fosa pituitară (şaua turcească) a osului sfenoid. Dimensiunile sînt de 10/13/6 mm; masa este de 500—600 mg; creşte la 1000 mg la femei în timpul sarcinii. Este legată de hipotalamus prin tija hipofizară (procesul neural) prin care trece tractul nervos hipotalamo-neurohipofizar (la cunoaşterea căruia o contribuţie deosebită a adus-o I. T. Niculescu) şi printr-un sistem vascular port descris de Gr. Popa şi U. Fielding, esenţial pentru controlul funcţiei adenohipofizei. În partea superioară este separată de cavitatea craniană prin cortul hipofizar, o răsfrîngere rezistentă, fibroasă a durei mater.

Hormonii hipofizari sînt înrudiţi între ei avînd structuri chimice asemănătoare (secvenţe de aminoacizi identici) şi unele acţiuni asemănătoare, formînd familii de hormoni. De exemplu, STH-PRL, TSH-LH, FSH, ACTH-MSH (tabel 15).

Tabelul 15

Hormonii adenohipofizei după structurile primare pot fi clasificaţi în trei grupe. Avînd unele trăsături comune ei manifestă unele suprapuneri în activităţile biologice

Hormon	Nr. aminoacizi	Funcţia principală
1. *Peptide simple*		
Hormon corticotrop (ACTH)	39	Stimulează sinteza de cortizol şi androgeni adrenali
Hormon melanotrop inclus în β-LPH		
α—MSH	uman 13	Stimulează sinteza de melanină (melanodermia).
β—MSH	uman 22	
Lipotropina (β—LPH)	91	Cuprinde în secvenţele sale β—MSH, β-endorfina, ecefalina.
2. *Proteine simple*		
Prolactina (PRL) (hormon lactogen)	190	Induce lactaţia.
Hormon somatotrop (hormon de creştere: HGH GH, STH)	191	Creşterea generală a corpului.
3. *Glicoproteine*		
Hormon de luteinizare (LH)	uman 204	Stimulează ovulaţia, formarea corpului galben.
		Stimulează hormonogeneza celulelor interstiţiale (Leydig).
Hormon foliculostimulator (FSH)	uman 210	Stimulează dezvoltarea foliculului ovarian şi spermatogeneza.
Hormon tireotrop (TSH)	uman 211	Stimulează hormonosinteza, hipertrofia şi hiperplazia glandei tiroide.

Irigaţia sangvină provine din artera hipofizară superioară, ramură a carotidei interne. Sistemul vascular port are originea într-un plex capilar din eminenţa mediană şi din structuri specializate ale eminenţei mediane — „gomitoli“ sau „tufe“ — care cuprind arteriole terminale cu perete muscular (rol de sfincter), înconjurate de o reţea capilară. Sîngele colectat din capilare prin venele portale lungi ajung în capilarele sinusoide ale lobului anterior. Circulaţia este bilaterală: releasing hormonii din hipotalamus ajung prin acest sistem port în hipofiza anterioară, iar hormonii hipofizari (cel puţin o parte din ei) ajung în sens invers la nivelul creierului. Prin alt sistem vascular hormonii secretaţi de adenohipofiză ajung în circulaţia generală.

Scanned with OKEN Scanner

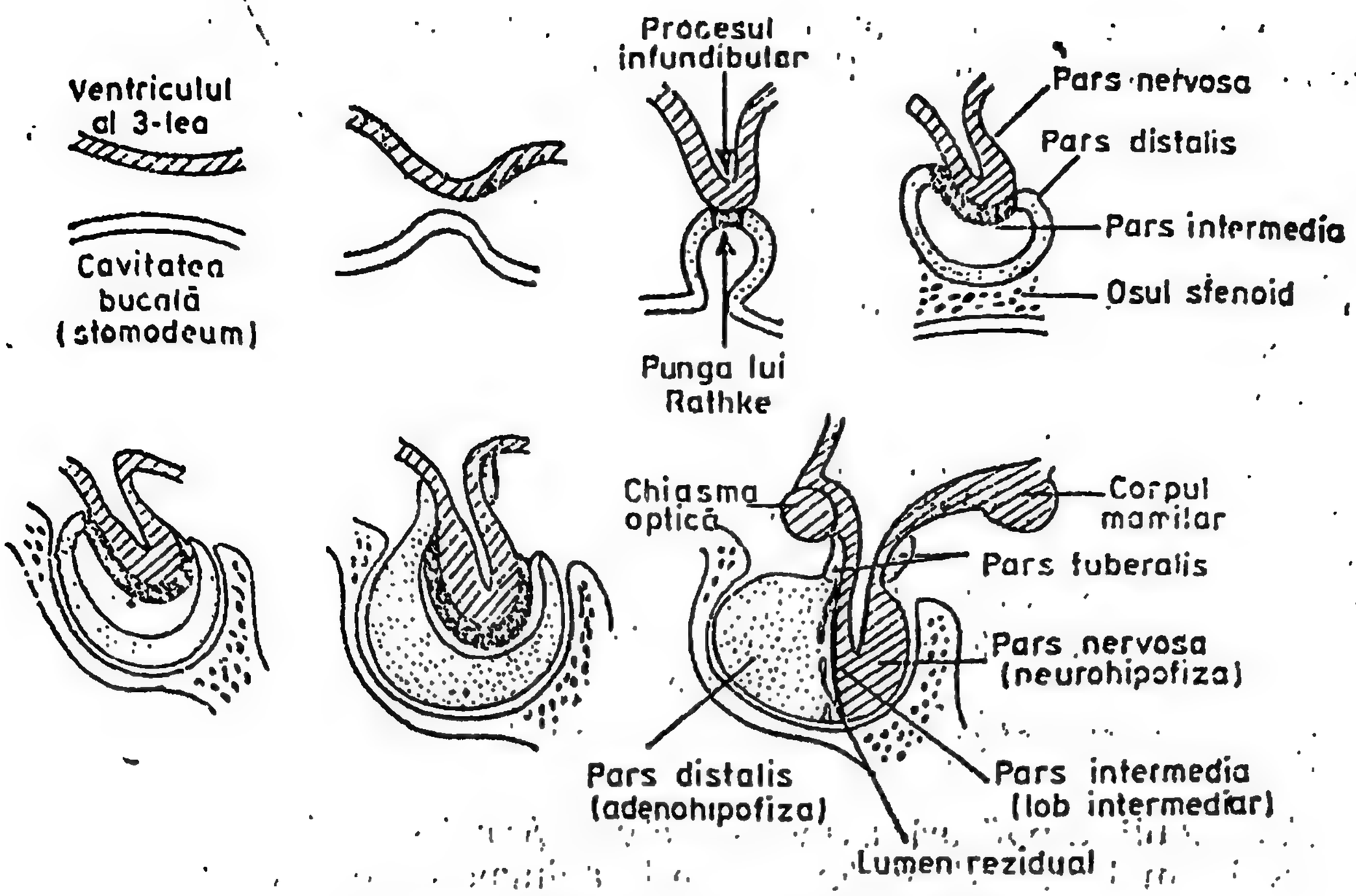


Fig. 34. Dezvoltarea embriologică a hipofizei.

Fibre nervoase foarte fine pornesc din plexul coroid și înconjură arteriolele.

Embriologic (fig. 34) hipofiza, este formată din fuziunea a două procese ectodermale. O evaginare a orofaringelui primitiv (stomodeum) — *punga lui Rathke* — se extinde spre baza creierului și se întîlnește cu o pungă a planșeului ventriculului al treilea, care devine neurohipofiză. Prin proliferarea pungii lui Rathke se formează lobul anterior. O pereche de muguri laterali ce se dezvoltă tot din punga lui Rathke se extinde superior și îmbracă tija pituitară, formație care devine *pars tuberalis*. Lumenul pungii lui Rathke persistă rudimentar sub forma unor mici chisturi umplute cu coloid la joncțiunea pars distalis și neurohipofiză. (Pearse consideră că cel puțin unele din celulele adenohipofizei sînt derivate din creasta neurală.)

Adenohipofiza este formată din mai multe tipuri de celule identificate după hormonul pe care-l secretă. Identificarea corectă se realizează prin metode histoenzimologice, imunohistochimice, folosind anticorpi specifici antihormoni marcați cu fluoresceină (imunofluorescență), electronomicroscopice (în special după mărimea granulelor). Celulele secretoare de PRL, GH sînt dense și de dimensiuni mai mari.

Clasificarea celulelor* după criteriul tinctorialității nu corespunde întrutotul funcției fiecărui tip de celule și tinde să fie abandonată.

Adenohipofiza secretă mai mulți hormoni cu structură proteică sau glicoproteică. Unii dintre ei controlează secreția hormonală a altor glande (tiroida, corticosuprarenala, gonadele).

---

* Celule { — cromofile { — acidofile, — bazofile; — cromofobe }

Scanned with OKEN Scanner

Nomenclatura hormonilor include sufixul *trop* (arătînd direcţia de acţiune), *stimulină* (efect stimulator) sau *trof* (efect trofic) (tabel 16).

Tabelul 16

Hormoni adenohipofizari

Hormon de creştere, somatotrop (GH, STH)
Prolactină (PRL)
Hormon tireotrop (TSH)
Hormoni gonadotropi:
— foliculostimulator (FSH)
— hormon de luteinizare (LH)
Grupul opioid-cortin:
— hormoncorticotrop (ACTH)
— β-lipotropina (β-LPH) care cuprinde în secvenţele aminoacizilor: hormon melanotrop (MSH), β-endorfine, encefaline.

Hormonii hipofizari avînd structură proteică prezintă specificitate de specie, mai ales GH-ul (extras de la animale nu este activ la om). Nu pot fi administraţi per os în scop terapeutic, deoarece sînt fragmentaţi în aminoacizi prin procesul digestiei; de aceea se administrează numai parenteral (i.m. sau s.c.).

Posedînd o formulă chimică complicată nu au putut fi încă sintetizaţi artificial, cu excepţia ACTH-ului şi HGH-ului.

HORMONOLOGIA ADENOHIPOFIZEI

C. DUMITRACHE

Adenohipofiza, prin funcţia sa secretorie, asigură aproape în totalitate, statusul morfologic şi funcţional al sistemului endocrin. Acţiunea acestor hormoni se exercită fie direct asupra ţesuturilor: STH — HGH — somatotrop — hormon de creştere, MSH — melanotrop, PRL — prolactină,
fie prin intermediul glandelor periferice ţintă: TSH — tireotrop, ACTH — adenocorticotrop, GTH — gonadotrop (FSH folicustimulator, LH — luteotrop sau ICSH — de stimulare a ţesutului interstiţial).

HORMONUL SOMATOTROP SAU HORMONUL DE CREŞTERE (STH sau HGH)

Structură: • polipeptid mare, format din 191 aminoacizi;

• prezintă două punţi disulfurice (S—S) între poziţiile 53—65 şi între 182—189;

• masa moleculară = 21.500;

• în circulaţie este heterogen cu predominanţa unei forme mono-

Scanned with OKEN Scanner

mere „little“, a unei forme dimere „big“ sau a unei forme foarte grele „big-big“;

- forma monomeră „little“ este probabil fiziologic activă;
- are specificitate de specie;
- o hipofiză conține aproximativ 6—8 mg STH.

Secreție: • la nivelul celulelor acidofile;

- timpul de înjumătățire de 20—30 minute;
- concentrația plasmatică variază cu vîrsta: adult 5 ng/ml; copil 10 ng/ml; nou-născut între 30—70 ng/ml;
- nivelurile cresc după masă (2—4 h) sau după somn (1—2 ore);
- „pick-ul“ sugerează o secreție ritmică între orele 24—2 h și 13—14 h;
- reglarea este asigurată de hipotalamus prin GRH (growth hormone releasing hormon) — factor de eliberare și prin SRIF (somatotropin release inhibiting factor) — factor de inhibare;
- secreția de STH este stimulată de următorii factori: hipoglicemie, aminoacizi (arginina, glicocolul etc.), scăderea acizilor grași liberi, creșterea ureei, somnul, stresul psihic și fizic, efortul fizic, Levo-DOPA, estrogenii, glucagonul, vasopresina;
- diminuează secreția de STH următorii factori: hiperglicemia, creșterea acizilor grași liberi, excesul ponderal, insuficiența hormonilor tiroidieni, corticoizii în doze mari, medoxiprogesteronul.

Acțiune: A. *Asupra metabolismului proteic* — stimulează anabolismul protidic prin:

- accelerarea intrării aminoacizilor în celulă și creșterea sintezei de proteine în special în mușchi, os, ficat;
- diminuarea nivelului plasmatic de aminoacizi și uree;
- creșterea sintezei de acizi ribonucleici (RNA) mesageri și de transfer, a numărului de ribozomi, a aparatului enzimatic, favorizînd multiplicarea celulară;

— stimulează cartilajele de creștere (prin intermediul somatomedinei);

- activează formarea și excreția de hidroxiprolină — metabolit important al țesutului conjunctiv și al cartilajului;
- efect reglator al sintezei de poliamine (factor important în creștere).

B. *Asupra metabolismului glucidic* are un efect hiperglicemiant prin:

- neoglicogeneză pe seama acizilor grași și alaninei;
- diminuarea utilizării periferice a glucozei prin inhibarea hexochinazelor și diminuarea fosforilării;
- acțiune antiinsulinică periferică prin formarea de complexe „insulină — receptori“ nedisociate.

C. *Asupra metabolismului lipidic:*

- mobilizează grăsimea din rezervele adipoase;
- creșterea acizilor grași liberi prin intensificarea lipolizei — necesită prezența catecolaminelor;
- frînează lipogeneza.

D. *Asupra metabolismului fosfocalcic:*

- crește reabsorbția tubulară de fosfor;
- crește absorbția intestinală de calciu și excreția sa renală;
- stimulează secreția de parathormon și a 1-hidroxilării 25-OH-calciferolului (discutabil).

Scanned with OKEN Scanner

Somatomedina. Asupra cartilajului de creştere STH-ul acţionează prin el însuşi şi prin intermediul unui factor de mediere — somatomedina.

Somatomedina este o substanţă STH dependentă care comandă încorporarea sulfului şi a timidinei în cartilaje; de aici denumirea de „factor de sulfatare".

Sînt izolate numeroase somatomedine, dar asupra creşterii au acţiune certă: SM-A, SM-C, IGF 1 şi 2. Au structură asemănătoare proinsulinei.

Proprietăţile fiziologice ale somatomedinei:

• se găseşte în plasmă legată de proteine vectrice cu masă moleculară de 60.000 la 200.000. Proteinele liante ale somatomedinei sînt ele însele sub dependenţa STH-ului;

• producerea de proteine liante se face în ficat, care astfel joacă rol de regulator al somatomedinei circulante;

• biosinteza depinde de STH, dar este stimulată de asemenea de insulină şi prolactină, iar triiodotironina are rol stimulator sau permisiv;

• estrogenii şi cortizolul au un rol antagonist;

• activează metabolismul cartilajului prin încorporarea sulfatului în proteoglican, timidinei în DNA, a aminoacizilor în proteine, sinteza de colagen, cu conversia prolinei în hidroziprolină;

• are acţiune de tip insulinic asupra metabolismului glucidic, lipidic şi protidic;

• somatomedina şi insulina sînt în parte competitive la nivelul membranei celulare, dozele mari ale uneia dintre ele putînd să acţioneze asupra receptorilor celeilalte;

• este demonstrat că receptorii sînt distincţi, că există receptori specifici de somatomedine la nivelul condrocitelor şi a fibroblastelor şi că celulele cartilaginoase au pentru somatomedină o afinitate mult mai mare decît pentru insulină;

• valorile normale variază în funcţie de vîrstă: scăzute la nou-născut, prematuri şi crescute începînd de la 2 ani, pentru ca la 6 ani să atingă valori adulte, cu pisc la vîrsta pubertăţii.

HORMONII MELANOTROP ŞI LIPOTROPINA (MSH şi LPH)

Hormon melanotrop

Structura: hormonul este format din două tipuri de polipeptide, cu o porţiune de catenă comună cu ACTH-ul:

• α-MSH — format din 13 aminoacizi cu masa moleculară ~ 1823;

• β-MSH — constituit din 22 aminoacizi cu masa moleculară ~ 2734.

Secreţie: • secretat de celule specializate bazofile;

• valoarea plasmatică cuprinsă între 20 şi 100 pg/ml;

• reglarea secreţiei recunoaşte un mecanism de retrocontrol, acompaniind ACTH-ul;

• factorul stimulator major — lumina, în special, razele solare;

• se sugerează existenţa unui factor de stimulare MSH—RH;

• este inhibat de MIF (melanotropic inhibiting factor) de origine hipotalamică.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea: • creşte sinteza de melanină prin acţiunea asupra tirozin-hidroxilazei, care transformă tirozina în dopa;
• rol minor corticotrop şi tireotrop.

β-Lipotropina

Structura: sînt descrise secvenţe polipeptidice lipotrope, care prezintă o activitate melanostimulantă;
• polipeptid cu 91 aminoacizi.
• are numeroase segmente comune cu ACTH-ul;
• dozările plasmatice arată variaţii paralele cu ale ACTH-ului.

Acest hormon ar fi sintetizat la nivelul aceloraşi celule hipofizare dintr-un precursor comun, un polipeptid foarte mare din care ar rezulta şi β-MSH-ul.

Endorfinele şi encefalinele — peptide cu acţiune morfonomimetică izolate la baza creierului — ar corespunde unei fracţiuni a fragmentului terminal al β-LPH-ului.

PROLACTINA
(PRL)

Structură: • polipeptid mare format probabil din 198 aminoacizi, a căror secvenţă are analogii parţiale cu ale STH-ului;
• circulă — ca şi STH-ul — sub forma unei PRL monomere şi a unui precursor dimer, denumit „big-PRL";
• celulele producătoare de PRL nu sînt bine identificate în hipofiză, decît la femeia însărcinată, la cea care alăptează şi bineînţeles, în cazul adenoamelor prolactinice. După unii autori, celulele lactotrope reprezintă 20% din celularitatea adenohipofizei;
• prolactina conţinută de o adenohipofiză umană în afara sarcinei este în jurul a 100 micrograme.

Secreţie: • valorile normale se situează sub 10 ng/ml: bărbat = = 6,2±0,6 ng/ml; femeie = 9,0±0,6 ng/ml; copil = 7,0±0,7 ng/ml. În timpul gestaţiei, prolactina creşte direct proporţional cu vîrsta sarcinei, la naştere situîndu-se în jur de 200—300 ng/ml;
• lactaţia fiziologică este însoţită de o prolactinemie moderat crescută, cu piscuri bruşte, provocate de sucţiunea mamelonului — uneori pînă la 300—400 ng/ml;
• timpul de înjumătăţire este de 20'—30' şi inactivarea este probabil hepatică.
• secreţia de PRL este reglată de sistemele serotoninergic şi dopaminergic;
• stimularea sistemului dopaminergic — chiar a dopaminei — provoacă sinteza şi eliberarea de PIF, care diminuează secreţia de PRL;
• mecanismele serotoninergice stimulează secreţia de prolactină. Se discută existenţa PRF ca factor de stimulare, dar sigur TRH stimulează sinteza şi secreţia de PRL.

Secreţia de prolactină este stimulată de:
— factori periferici (stimularea mecanică a sînului şi a mamelonului, actul sexual, activitatea fizică, stresul, somnul, sucţiunea mamelonului de către nou-născut);

Scanned with OKEN Scanner

— factori medicamentoşi (antagonişti ai receptorului dopaminergic: tranchilizante, neuroleptice, ganglioplegice — derivaţi de clorpromazină, de sulpiride, de perfenazin —, antihipertensoare — alfa-metil DOPA, rezerpina —, estrogeni — pilule anticoncepţionale —, antihistaminice — cimetidina — etc.);

— maladii asociate (ciroza hepatică, insuficienţa renală, insuficienţa tiroidiană, hipoglicemia).

Secreţia de prolactină este inhibată de: dopamină, bromergocriptină, hormoni tiroidieni, Levo-DOPA, antagoniştii serotoninei, piridoxina în doze mari.

Acţiune: • asupra glandei mamare:

— la femeie declanşează şi întreţine lactaţia pe o glandă mamară prelucrată şi preparată de sinergia hormonală a estrogenilor, progesteronei, corticosteroizilor şi lactogenului placentar;

— efect minim trofic mamar;

• acţiuni generale:

— efecte metabolice apropiate de cele ale STH-ului cu anabolism proteic, formarea de proteoglican la nivelul cartilajelor de creştere, acţiune diabetogenă;

Nivelurile patologice (foarte crescute) determină: blocarea descărcării ovulatorii de FSH şi LH cu amenoree, ovare polichistice virilizante, sterilitate; inhibiţia spermatogenezei; galactoree la ambele sexe; retardare pubertară la copil.

HORMONUL TIREOSTIMULATOR (TSH)

Structură: • glicoproteină cu masă moleculară în jur de 26.000, formată din două subunităţi — alfa şi beta; subunitatea beta conferă specificitatea.

Secreţie: • la nivelul celulelor specializate, bazofile;

• timpul de înjumătăţire în jur de 30 minute;

• nivelul plasmatic: copil şi adult 2 μUI/ml, vîrstnic 5 μUI/ml;

• reglarea secreţiei asigurată de TRH, tripeptid ce comandă eliberarea de TSH şi PRL prin intermediul stimulării AMPc la nivelul celulelor secretorii hipofizare. Are o secreţie continuă. Este identificat şi sintetizat;

• se află în relaţii de feedback negativ cu hormonii tiroidieni circulanţi.

Acţiune. Acţionează prin intermediul glandei periferice ţintă — tiroida — asupra celulelor tiroidiene prin intermediul unui receptor membranar, activează adenilciclaza, determinînd o sinteză crescută de AMPc. Are ca rezultat o accelerare a captării iodului, o creştere a sintezei de tireoglobulină şi o rată crescută de eliberare a hormonilor tiroidieni;

— pe plan morfologic determină o progresie pe verticală a celulelor tiroidiene, apariţia de vacuole de resorbţie în coloid, şi în timp, hiperplazia şi multiplicarea celulelor tiroidiene.

Scanned with OKEN Scanner

HORMONUL ADRENOCORTICOTROP (ACTH)

Structură: • polipeptid format din 39 aminoacizi;

• greutate moleculară = 4567;

• fracțiunea biologic activă este limitată la 24 aminoacizi (1—24) și a fost sintetizată;

• această secvență este comună omului și altor mamifere;

• secvența terminală asigură specificitatea de specie (25—33) și proprietățile imunologice;

• o oarecare activitate corticotropă a fost demonstrată și la catene mai scurte de 17—20 aminoacizi.

Secreție: • secretat de celule specializate — clasic celulele bazofile;

• hipofiza umană conține în jur de 0,25 mg ACTH sub formă de granule puțin colorate, dar foarte vizibile la microscopul electronic;

• timpul de înjumătățire este foarte scurt, în jur de 10 minute;

• nivelul plasmatic recunoaște un ritm circadian cu: maximum dimineața, 8 h — 20 pg/ml și minimum seara, 18 h — 10 pg/ml;

• reglarea secreției pare să recunoască un factor hipotalamic CRF (corticotropin releasing factor), neidentificat, sau rolul direct al factorilor neurohormonali — discutabil;

• singurul mecanism demonstrat cert este retrocontrolul hipotalamic negativ al cărui element activ este cortizolul liber circulant. Scăderea cortizolului face să crească ACTH-ul; creșterea cortizolului sau a altui glucocorticoid în plasmă duce la scăderea lui. Acest mecanism este foarte suplu și foarte sensibil;

• menționăm rolul stresului în inducerea secreției de ACTH.

Acțiune. • Acțiunea asupra corticosuprarenalei este proprietatea majoră a ACTH-ului. Acționează diferențiat, în special pe zona fasciculată și moderat pe zona reticulată, cu secreție de glucocorticoizi, androgeni și estrogeni și modic asupra glomerularei.

Își manifestă proprietățile într-o manieră triplă: imediată, determinînd eliberarea și punerea în circulație a hormonilor steroizi; mediorapidă, dar durabilă, cu stimularea steroidogenezei, pornind de la colesterol; pe termen lung, cu inducerea hiperplaziei și multiplicare celulară la nivelul fasciculatei și reticulatei.

ACTH-ul acționează asupra corticosuprarenalei prin intermediul unui receptor specific (proteina membranară), a cărui combinație cu ACTH activ adenilciclază formează AMP ciclic, trecînd probabil în ATP și de asemeni GMP ciclic.

AMPc și GMPc activează biosinteza și secreția de steroizi prin: sinteza unei proteine regulatoare și activarea unei enzime — fosforilaza — care provoacă secundar creșterea de NADPH și hidroxilare.

• ACTH-ul are și o acțiune extracorticosuprarenală:

— efect melanotrop rezultat printr-o secvență comună cu hormonul melanotrop (după unii ambii tropi — ACTH și MSH — fac parte din aceeași familie, a lipotrofinelor — LPH);

— acțiune hiperglicemiantă directă și de redistribuție adipoasă și lipoliză.

Scanned with OKEN Scanner

HORMONII GONADOTROPI
(FSH și LH)

Structură. Sînt doi hormoni hipofizari cu acțiune asupra gonadelor — FSH-ul și LH-ul:

- ambii sînt glicoproteine cu masă moleculară în jur de 26.000;
- nu au activitate biologică sau imunologică încrucișată;
- cele trei glicoproteine hipofizare — TSH — FSH — LH sînt formate din cîte două catene:

— catena alfa — formată din 90 aminoacizi este identică pentru FSH — LH și foarte apropiată pentru TSH; este specifică speciei;

— catena beta — diferită ca număr și structură — determină activitatea biologică.

Hormon foliculostimulator (FSH)

Secreție: • secretat în cantități apreciabile, începînd de la pubertate, de celule specializate, ușor identificabile;

• nivelul plasmatic (radioimunologic) este de 1,5 la 15 mU.I./ml la bărbat și la femeia în faza foliculară de debut.

Valorile variază în timpul ciclului pînă la 60—80 mU.I./ml la ovulație.

Acțiune: • Acționează asupra formațiunilor germinale:

— la femeie: comandă și provoacă creșterea și maturarea foliculului De Graaf; singur este incapabil de a provoca ponta ovulară ce reclamă prezența LH-ului;

— la bărbat: dezvoltă tubii seminiferi și provoacă multiplicarea și creșterea spermatogoniilor pînă în stadiul de spermatidă. Transformarea în spermatozoid necesită aportul androgenilor stimulați de LH.

• FSH-ul controlează sinteza proteică la nivelul glandelor țintă asigurînd formarea de DNA și apoi de RNA ribozomal;

Nu are acțiune asupra sexoidogenezei.

Hormon luteinizant (LH)

Secreție: • la pubertate este secretat în cantități considerabile;

• nivelul plasmatic atît la femeie în faza foliculară de debut, cît și la bărbați, se situează în jur de 5 la 25 mU.I./ml;

• la femeie, secreția este pulsatilă, cu piscul ovulatoriu situat la 60—100 mU.I./ml.

Acțiune: • se manifestă asupra tuturor celulelor secretoare gonadice;

• la sexul masculin stimulează celulele Leydig producătoare de testosteron și estradiol (această acțiune pare să necesite și prezența FSH-ului);

• la sexul feminin stimulează celulele tecii interne și granuloasei, antrenînd producerea de estrogeni și progesteron;

• în sinergie cu FSH-ul determină declanșarea ovulației și comandă formarea corpului galben;

• subunitatea beta a LH-ului este apropiată de aceea a gonadotropinei corionice — HCG, de unde existența unei identități de acțiune biologice;

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

• la nivelul ovarului determină creşterea producţiei de AMP ciclic, creşte sinteza de proteine, activează fosforilarea şi creşte permeabilitatea celulară la hexoză, elemente ce explică activitatea majorată manifestată prin producţia homornală, în prezenţa LH-ului.

Reglarea secreţiei de FSH şi LH

Depinde în esenţă de LH — RH care comandă concomitent secreţia şi eliberarea celor doi gonadotropi FSH şi LH.

Modul de reglare variază cu vîrsta: secreţie crescută la fetus, scăzută la făt prenatal şi în primii ani de viaţă ai copilului şi din nou ascendentă la adolescenţă.

Variază de asemenea în funcţie de sex: la bărbat secreţie continuă, permanentă, tonică, iar la femeie, secreţia este ciclică în funcţie de ciclul menstrual cu pick ovulatoriu. Pierderea ciclicităţii LH-ului are consecinţe pe sexualizare.

Există variaţii circadiene şi circaorare.

Această reglare complexă depinde de mecanisme multiple asociate:

• retrocontrolul negativ este exercitat de steroizi sexuali — estradiol — testosteron, mai puţin progesterona, asupra secreţiei hipotalamice de LH-RH, la nivelul centrilor mediani şi posteriori, sensibilitatea lor fiind variabilă de la vîrsta fetală pînă la pubertate;

• retrocontrolul pozitiv — posibilitatea ca estradiolul să determine o descărcare de FSH şi LH — nu apare decît la pubertate;

• catecolaminele şi serotonina contribuie la modularea sensibilităţii centrilor hipotalamici reglatori, printr-o acţiune probabil directă asupra celulelor gonadotrope hipofizare;

• neurotransmiţătorii de origine epifizară, în special melatonina, influenţează această reglare.

TUMORILE HIPOFIZARE

A. GRIGORESCU, C. EŞANU

Tumorile hipofizei sînt situate în fosa pituitară (fig. 35 şi 36). Patologia rezultată depinde de dimensiunile şi extinderea tumorii, particularităţile biologice ale celulelor din care se dezvoltă şi capacitatea secretorie sau nesecretorie a acestor celule.

În marea majoritate sînt tumori benigne (adenoame), rareori maligne (carcinoame). Se pot dezvolta din celulele lobului anterior, lobului posterior (rar) sau din resturile epiteliale ale canalului craniofaringian. Tumoarea poate să se formeze ca atare de la început sau o hiperplazie celulară iniţială se transformă ulterior în adenom.

Frecvenţa, dificil de apreciat, pare să fie de 25% din hipofizele examinate în cadrul autopsiilor (cazuri neselecţionate). Tumorile pituitare cu semnificaţie clinică reprezintă aproximativ 10% din neoplasmele intracraniene. Frecvenţa este mai mare la femei în raport cu bărbaţii. Vîrsta depistării este în medie de 40 ani cu limite între 30—50 de ani. Unele tipuri de tumori apar mai devreme (de exemplu, prolactinoamele 20—30

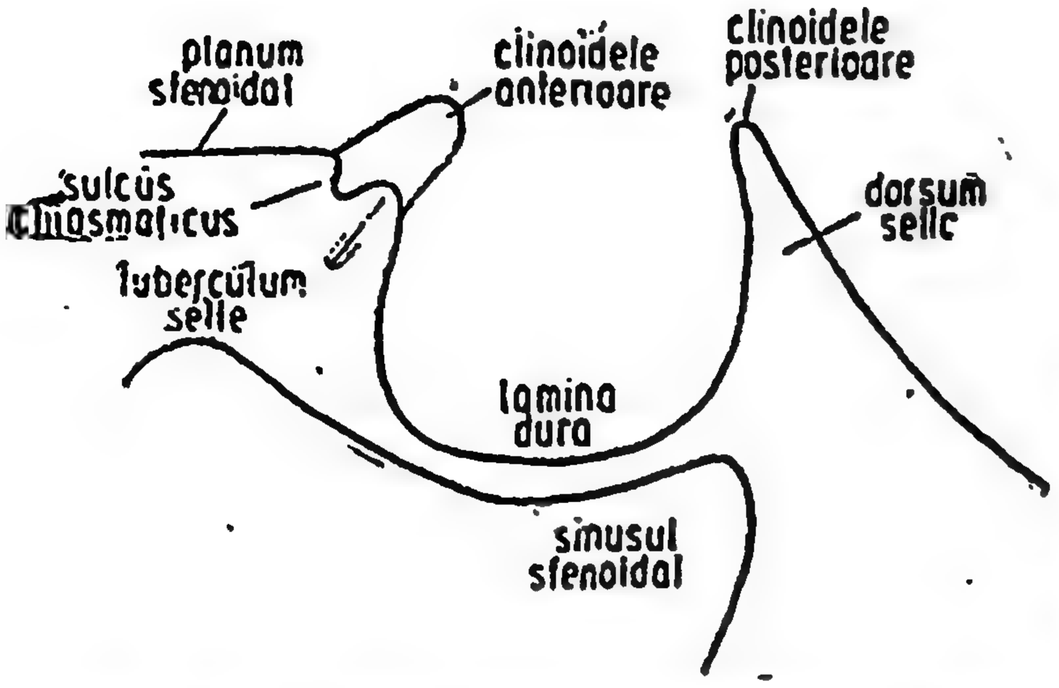


Fig. 35. Reprezentarea diagramei fosei pituitare (șeii turcești).

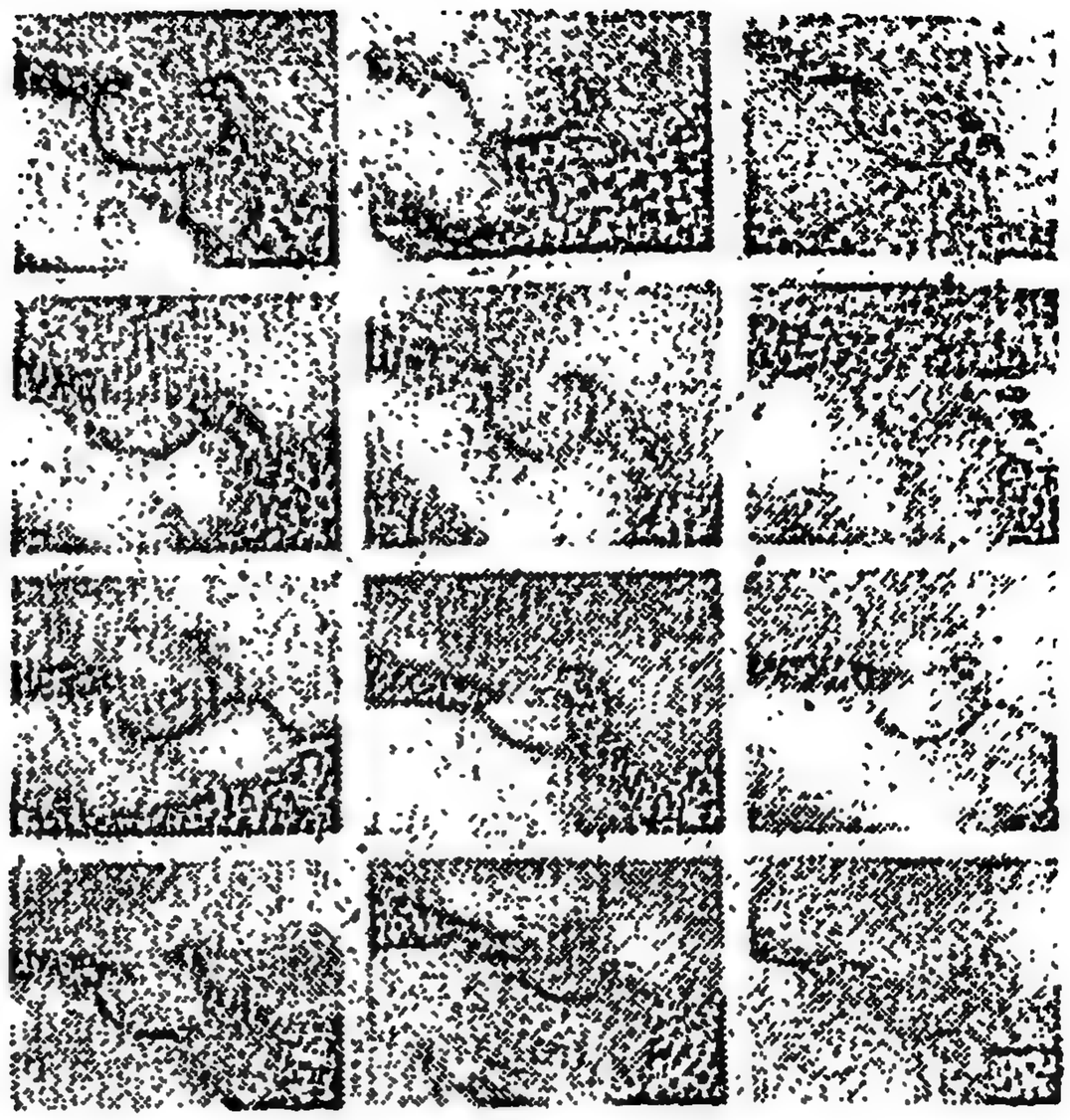


Fig. 36. Radiografia fosei pituitare normale în diferite variante.

de ani); la copii se întîlnesc mai rar; sînt de obicei congenitale (craniofaringioame) sau alte tipuri de tumori a căror frecvență crește spre vîrsta pubertății.

CLASIFICAREA TUMORILOR PITUITARE

Se face după hormonul secretat (tabel 17), extinderea tumorii și afectarea funcției vizuale.

Tabelul 17

Clasificarea tumorilor pituitare după hormonul secretat*

	Frecvență (aprox.)	Manifestarea clinică
a. *Tumori secretante* de:		
— Prolactină	40%	Sindrom galactoree-amenoree infertilitate
— Somatotrop	25%	Acromegalie-gigantism
— Opiocorticotrop (ACTH, β-LPH)	5%	Boala Cushing
— Tireotrop	1%	Apare în mixedemul primar
— Gonadotrop	1%	Hipergonadism
b. *Tumori nesecretante* (nefuncționale)	20%	Insuficiență hipofizară
c. *Tumori mixte* (cu celule secretante și nesecretante)		

* Clasificarea veche în funcție de tinctorialitatea celulelor, deși se mai folosește, nu mai este valabilă, deoarece corespondența secretorie nu este absolută (vezi anatomie-citologie).

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele monofuncţionale sînt cele mai frecvente (adenom somatotrop, adenom prolactinic, adenom opiocorticotrop).

Sindroamele mixte sînt posibile, deşi mai puţin frecvente. Există o pluripotenţialitate a celulelor tumorale şi probabil a celor normale. Se asociază frecvent tumori producătoare de hormon somatotrop şi prolactină. Cele două tipuri de celule sînt înrudite, secretă hormoni înrudiţi care provin din aceeaşi peptidă ancestrală. Uneori o celulă secretă în acelaşi timp ambii hormoni.

Celulele opiocorticotrope au o capacitate secretorie cu destinaţie funcţională variată. Secretă β-LPH care elaborează precursori hormonali a căror fracţionare determină compuşi hormonali distincţi.

Etichetarea de adenom secretant se face numai în măsura în care sîntem asiguraţi că secreţia hormonală este produsă de adenomul însuşi şi nu de parenchimul pituitar peritumoral. Astfel, unele adenoame nefuncţionale pot să declanşeze un hiperprolactinism prin comprimarea tijei pituitare sau a hipotalamusului, eliberînd ţesutul hipofizar sănătos de inhibiţie hipotalamică.

Un adenom poate să nu aibă manifestări endocrine. Tumorile nesecretante, prin distrucţia parenchimului hipofizar peritumoral produc hipopituitarism mai mult sau mai puţin complet. Unele adenoame considerate nefuncţionale clinic pot să manifeste o secreţie de hormon accesibilă dozărilor, dar să se situeze la un nivel inferior. Deficitul hormonal interesează mai întîi hormonul de creştere, apoi hormonii gonadotropi şi ulterior, corticotropul. De asemenea pot fi tumori provenite din celule secretoare de tip prolactinic sau corticotrope care păstrează proprietăţile imunologice, dar şi-au pierdut parţial sau total capacitatea secretorie (devin nesecretante). Denumirea lor este tot de prolactinom sau tumori corticotrope, deoarece comportamentul lor biologic şi evolutiv poate fi mai apropiat de tipul celular de origine.

Clasificarea tumorilor pituitare după extindere este următoarea (fig. 37):

a. intraselare;

b. extraselare (invadante) care produc compresiuni.

Neurochirurgii (C. Arseni) preferă clasificarea în raport cu afectarea funcţiei vizuale;

a. fără modificări vizuale;

b. cu modificări vizuale.

Morfopatologie. Pot exista tumori de origine uni- sau pluricelulară, identificabile prin

Şaua turcească
Clasificarea radiologică

ADENOM	INCLAVATE	Gr 0	Normal	
		Gr I <10mm	Microadenom	
		Gr II >10mm	Fără extensie supraselară	
			Cu extensie supraselară	
ANOMALIE	INVAZIVE	Gr. III localizat	Fără extensie supraselară	
			Cu extensie supraselară	
		Gr IV difuz	Fără extensie supraselară	
			Cu extensie supraselară	

Fig. 37. Clasificarea adenoamelor pituitare dup modificările radiologice ale fosei pituitare (şei turceşti) (după Hardy).

Scanned with OKEN Scanner

electromicroscopie (după tipul de granulaţii) sau mai precis prin tehnici imunohistochimice.

Dezvoltarea tumorii este de obicei de volum mic sau moderat, delimitată de peretele osos şi al durei mater, în loja hipofizară destinsă. Uneori, tumoarea este invazivă străbătînd peretele durei mater sau al osului sfenoid; se infiltrează în structurile vecine şi poate ajunge la distrucţia completă a masivului osului sfenoid (semne locale de malignitate). Alteori, tumoarea profilează pînă în lobul frontal sau alte zone îndepărtate de fosa pituitară.

Morfopatologic se identifică un proces proliferativ hiperplazic şi se poate surprinde (în unele cazuri) momentul trecerii din *stadiul hiperplazic* în cel de *adenom pituitar incipient.*

Localizarea microadenoamelor poate avea o anumită topografie (v. fig. 37).

Etiopatogenia este incomplet elucidată. Se pot lua în considerare două ipoteze: adenomul reprezintă o maladie primitiv pituitară, cu deplină autonomie sau un stadiu evolutiv al unui proces de hiperstimulare a celulelor pituitare prin hiper- sau hiposecreţia hormonilor hipotalamici (releasing hormoni). Adenoamele reacţionale, adică secundare dispariţiei secreţiilor hormonale ale glandelor hipofizodependente care asigură controlul hipofizar, reprezintă o eventualitate rară pentru adenomul cu celule gonadotrope, mai puţin frecventă pentru adenomul tireotrop şi adesea pentru adenomul corticotrop şi beta-lipotropinic (sindrom Nelson). Mulţi alţi factori interni sau externi ar putea influenţa dezvoltarea tumorală.

Iniţial poate exista o hiperplazie a celulelor tumorale, pentru ca ulterior să se transforme într-un adenom. (Clinic prin teste dinamice multiple s-ar putea surprinde această trecere de la forma hiperplazică la cea de adenom incipient).

In formele incipiente dependenţa tumorii de factori stimulatori sau inhibitori fiziologici sau farmacologici se menţine, pentru ca ulterior să devină autonomă.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic depinde de:

a. efectele locale (compresiuni) ale tumorii dintr-o anumită zonă paraselară *(sindromul tumoral)*;

b. modificările produse de hiper- sau hiposecreţia hormonilor hipofizari şi ai glandelor hipofizodependente. Manifestările clinice sînt determinate de secreţia tumorală, dar şi consecinţa efectelor secundare asupra funcţiei altor hormoni tropi hipofizari.

Efectele locale ale tumorilor pituitare (sindromul tumoral). Evoluînd, tumoarea poate comprima diferite formaţiuni anatomice din vecinătate. Evoluţia este diferită în raport cu tipul celulelor secretante (HGH, PRL) sau nesecretante. Tumorile producătoare de ACTH sînt microadenoame şi de obicei nu produc compresiuni. Dacă se asociază şi o componentă nesecretantă tumoarea este mare şi poate produce compresiuni.

1. Cefaleea apare foarte frecvent; localizarea şi severitatea sînt variabile, uneori de scurtă durată şi repetată, alteori permanentă. Este probabil produsă prin tracţiunea diafragmului selar şi vaselor sangvine adiacente.

Scanned with OKEN Scanner

2. Tulburările vizuale sînt frecvente; se realizează prin compresiunea nervilor optici, într-un stadiu evolutiv avansat. Data reală de apariţie a tulburărilor vizuale depinde de trei factori: potenţialul evolutiv al tumorii; lungimea nervilor optici (cînd sînt scurţi distensia lor va fi precoce, cînd sînt lungi tumoarea poate împinge înainte şi în sus chiasma fără apariţia tulburărilor vizuale importante); direcţia extensiei tumorii: expasiunea supraselară (anterosuperioară) produce tulburări vizuale precoce. Tulburările vizuale pot fi discrete sau absente cînd tumoarea evoluează posterior sau inferior.

Cele mai frecvente tulburări vizuale sînt:

— *hemianopsia bitemporală*, defect al jumătăţii externe a cîmpului vizual, este produsă prin compresiunea fibrelor centrale, inferioare ale chiasmei optice, care se încrucişează, cu menajarea fibrelor laterale ce nu se încrucişează. Primul defect apare în cadranul temporal superior şi ar putea fi asociat cu pierderea vederii colorate, în special, pentru roşu;

— *hemianopsia homonimă* este produsă prin compresia fibrelor ce se încrucişează şi cele ce nu se încrucişează de aceeaşi parte. Apare un defect al jumătăţii cîmpului vizual bilateral, de aceeaşi parte;

— *cecitatea* (lipsa completă de vedere) este produsă prin comprimarea nervului optic de o parte sau alta sau a ambilor ochi.

La examenul fundului de ochi se remarcă iniţial o congestie şi stază papilară, iar într-o etapă avansată apare atrofia papilei optice.

Prin tratament (chirurgical, iradiant sau medicamentos eficient), volumul tumorii scăzînd, tulburările vizuale sînt reversibile, dacă compresiunea este de dată recentă; dacă compresiunea este de durată se produce o atrofie ireversibilă a nervilor optici şi vederea este permanent compromisă.

3. Paraliziile nervilor cranieni sînt rare. Compresiunea exercitată asupră bandeletelor olfactive induce tulburări de miros. Ocazional pot fi afectate perechile nervilor III, IV, VI.

4. Sindromul hipotalamic este realizat prin comprimarea hipotalamusului. Iniţial evoluţia tumorii în direcţia supraselară produce destinderea diafragmului (cortul hipofizar), format din dura mater; determinînd cefalee intensă. Ulterior tumoarea evoluînd, diafragmul selar poate fi rupt* şi cefaleea poate diminua sau dispărea complet. Sindromul hipotalamic este variat în raport cu centrii predominant afectaţi; de pildă pot apărea diabetul insipid, tulburări endocrine determinate de lezarea diferitelor celule secretoare de hormoni hipotalamici. Lezarea centrilor care controlează apetitul ar putea determina obezitate sau slăbire. Pot apărea de asemenea tulburări de somn, narcolepsie, tulburări vegetative: transpiraţii, tahicardie etc.

5. Hipertensiunea intracraniană. Extensia mai mare a tumorii ar putea conduce, prin compresiunea apeductului Sylvius, la acumularea lichidului cefalorahidian în ventriculi (hidrocefalie internă), crescînd presiunea intracraniană. Presiunea se poate realiza şi prin acţiunea tumorii direct asupra creierului cu apariţia edemului cerebral. Clinic, sindromul de hipertensiune intracraniană se caracterizează prin: accentuarea cefaleei, bradicardie, vărsături incoercibile efectuate fără efort. Hipertensiunea intracraniană este o complicaţie gravă care poate evolua spre exitus.

6. Rinoreea şi manifestări meningeale. Evoluţia inferioară a tumorii determină liza planşeului fosei pituitare şi invazia osului sfenoid. Deoa-

* Uneori diafragmul se extinde însă foarte mult, fără să se rupă.

Scanned with OKEN Scanner

rece sinusul este un spațiu gol, fără formații nervoase sau vasculare, simptomatologia este redusă sau nu apare nici un simptom (evidențierea expansiunii este de natură radiologică). Rar o tumoare mare poate ajunge pînă în cavum.

Uneori prin comunicarea cu exteriorul apar eliminarea de lichid cefalorahidian prin nas (rinoree) și manifestări meningeale.

Evoluția posterioară produce decalcifierea, liza și eventual fracturarea lamei patrulatere, fără a apare o simpatomatologie evidentă.

7. Apoplexia pituitară; rar apare hemoragie în tumoare cu realizarea insuficienței pituitare acute. Uneori se produce pierderea vederii (se impune intervenție de urgență). Mici infarcte ale tumorii determină degenerarea chistică. Alteori apare „șa turcească goală".

Investigații. Există două categorii de investigații:

a. investigații pentru evidențierea tumorii și a gradului de expansiune;

b. evaluarea prin teste statice și dinamice a funcției secretorii a țesutului tumoral și peritumoral și a răsunetului pe care acești hormoni o au asupra organismului.

Modificări radiologice. Examenul radiologic permite evidențierea evoluției morfologice și volumetrice prin trei metode:

a. stadiul radio-tomografic al sfenoidului;
b. tomoencefalografia gazoasă fracționată;
c. tomografia axială computerizată.

— Radiografia de craniu se efectuează obișnuit din incidența laterală; incidența frontală vizualizează dezvoltarea laterală a tumorii. Sînt delimitați peretele inferior, posterior și anterior al șeii; pot fi precizate existența și gradul distrucției osoase în formele invadante (v. fig. 37).

Inițial șaua turcească se mărește, se balonizează, apare dublul contur al peretelui (pe radiografia laterală) datorită expansiunii asimetrice a tumorii (confirmat prin tomografii). Lama patrulateră se decalcifică și se subțiază (prin compresia tumorii pe vasele osului și prin presiunea directă asupra osului). Ulterior se fracturează sau suferă liza completă, încît partea posterioară a tumorii nu mai poate fi delimitată radiologic. De asemenea poate fi vizualizată invadarea planșeului șeii turcești.

— Gradul extensiei supraselare a tumorii poate fi evidențiat prin pneumoencefalografie fracționată. Au fost observate și dimensiuni normale ale fosei pituitare chiar în condițiile existenței unei afecțiuni bine conturate, cum este acromegalia.

Calcifierile anormale în interiorul sau deasupra șeii turcești indică un craniofaringiom. Calcifierea ar putea rezulta și dintr-o meningită tuberculoasă prealabilă (șaua turcească este însă în acest caz de dimensiuni normale). Este necesar a nu confunda calcifierile paraselare din pereții arterelor carotide cu adevăratele calcifieri din interiorul șeii turcești (a se face tomografie).

— Tomografia axială computerizată oferă date suplimentare, fiind în același timp o metodă neagresivă. Avînd posibilitatea de a discrimina densitatea țesuturilor, oferă o bună delimitare a conturului țesutului tumoral hipofizar în mod direct. Poate vizualiza un microadenom.

Alte examene neuroradiologice: 1. *cisternografia* cu substanță de contrast *cuplată cu tomografia*. Clasica cisternografie gazoasă rămîne adesea

Scanned with OKEN Scanner

necesară mai ales pentru a preciza raporturile tumorii cu căile optice (chiasma și nervii optici). Cînd o mică expansiune supraselară este suspectată, cisternografia gazoasă oferă elemente de diagnostic satisfăcătoare;

2. *arteriografia carotidiană* poate exclude formal anevrismul cu dezvoltarea intra- sau paraselar sau evocă o altă etiologie (meningiom paraselar). Ea va preciza, de altfel, raporturile vasculare ale tumorilor voluminoase.

Pe baza explorărilor neuroradiologice, confirmate prin explorare chirurgicală directă, s-a elaborat clasificarea lui Hardy (v. fig. 37).

Diagnosticul diferențial se face cu: anevrismul, meningiomul inserat pe clinoide sau diafragmul selar, șaua turcească goală, craniofaringiomul, gliomul chiasmei, tumori ale sfenoidului.

EVOLUȚIE, PROFILAXIE, TRATAMENT

Evoluția de obicei este progresivă, uneori cu perioade de activitate mai rapidă sau mai lentă (oscilantă). Alteori evoluția poate fi foarte lentă sau staționară. În general, la vîrstă tînără evoluția este mai rapidă; după 55—60 de ani este mult mai lentă sau neevolutivă. Sarcina, tratamentele hormonale de tipul estrogeno-progestativ (în prolactinom), menopauza sînt factori ce influențează nefavorabil evoluția.

Unele adenoame secretante pot deveni nefuncționale — silențioase. Ele sînt, în special, constituite din celule cu granulații opio-corticoide. Este necesar să apreciem cu exactitate evolutivitatea sau neevolutivitatea tumorii pituitare din ambele puncte de vedere: dezvoltarea tumorii și capacitatea secretorie, pentru instituirea tratamentului adecvat.

Profilaxie. Măsurile profilactice pot fi instituite prin îndepărtarea unor factori de risc:

1. corecția tulburărilor hipotalamice (cerebrale), excesiva stimulare sau lipsa de inhibiție, administrarea unui antagonist, tratament competitiv, anticorpi antireleasing hormoni. Utilizarea unor factori farmacologici, agoniști dopaminergici (bromergocriptină), blocanți serotoninergici (meterogolină) în prevenirea prolactinoamelor; Ciproheptadina ca blocant serotoninergic previne proliferarea celulelor secretante de ACTH și prolactină;

2. corecția tulburărilor metabolice sau hormonale ale țesuturilor sau glandelor dependente de hipofiză (corectarea insuficienței tiroidiene, suprarenale, gonadale, hipoglicemice etc.), combaterea hiperestrogenismului (în prevenirea prolactinoamelor);

3. tratament, avînd ca scop modularea receptivității celulelor pituitare prin factori endogeni sau exogeni;

4. evitarea sau administrarea cu grijă a medicamentelor psihotrope, evitarea stresului și a medicației estrogenice excesive;

5. supravegherea activă a perioadelor critice care favorizează geneza tumorală ca: pubertatea, sarcina, climacteriumul.

Profilaxia progresului tumorii pe aceeași linie este posibilă, deoarece tumorile pituitare nu sînt totdeauna total autonome. Detectarea activă a adenomelor pituitare incipiente se realizează prin suspectarea cazurilor cu tulburări endocrine ale subsistemelor în care hipofiza este implicată.

Scanned with OKEN Scanner

Prin dozări hormonale dinamice (screening), radiografie de șa turcească la populația suspectată sau susceptibilă, se creează condițiile esențiale pentru depistare și, prin măsurile profilactice întreprinse, se limitează creșterea și dezvoltarea tumorilor.

Tratamentul vizează supresia secreției și dezvoltării tumorii sau distrugerea ei. Ideal tratamentul trebuie să fie conservator — excluderea procesului tumoral cu păstrarea intactă a țesutului peritumoral. Este de dorit un tratament în măsura posibilului care să țină cont de patogenie. In prezent, în arsenalul terapeutic sînt aplicabile mai multe metode. Cum nici una nu rezolvă singură toate cazurile, este necesară uneori asocierea a două sau mai multe metode. Este necesară selecționarea pacienților în raport cu tipul de tumoare, stadialitate, evoluție, vîrstă, accesibilitatea unei anumite terapii (dotare și personal calificat) și deloc neglijabil, opțiunea pacientului.

Metodele de tratament sînt radioterapice, chirurgicale și chimioterapice.

1. Expectativă activă — urmărirea periodică a pacientului prin examen clinic, radiografii de fostă pituitară, examen oftalmologic, dozări hormonale. Tratament echilibrant endocrino-metabolic (vezi profilaxie), tratament simptomatic. Unele tumori se vor dovedi neevolutive și nu este necesar a se institui un tratament radical. În eventualitatea apariției unor elemente care sugerează evolutivitatea se va efectua un tratament radical.

2. Iradierea externă poate fi „convențională" (fotoni sau raze x) sau cu particule grele (protoni, neutroni).

Terapia convențională cu raze x, după experiența Institutului de Endocrinologie, se recomandă a fi efectuată în doze mari, eficace biologic, 14.000 R într-o singură serie.

Se recomandă protejarea cît mai mult posibilă a țesuturilor normale expuse iradierii, prin reducerea cîmpurilor iradiate, prin folosirea mai multor porți de intrare și prin nedepășirea dozei maxime de 200 R pe ședință și 1000 R pe săptămînă. Metoda pretinde o atenție deosebită deoarece centrarea fasciculului iradiant trebuie făcută riguros pe hipofiză. Eficacitatea radioterapiei se datorește radiosensibilității crescute a țesutului tumoral. Distrugerea țesutului normal de vecinătate este evitată. Iradierea menajează celulele hipofizare normale și celulele nervoase, cu activitate metabolică nemodificată, comparativ mai scăzută. Țesutul nervos nu este afectat de iradiere, fiind radiorezistent (capacitatea de proliferare celulară este practic nulă) și se folosesc mai multe porți de iradiere, ceea ce face ca aceste zone din creier să primească o doză mult mai mică, subliminară. Diminuarea masei tumorale sub acțiunea litică a iradierii atrage după sine descreșterea comprimării țesutului hipofizar normal, fenomen prin care hipofiza, de multe ori, își recapătă funcționalitatea.

Iradierea, cuprinzînd și zona hipotalamică, conferă șansa restabilirii parțiale sau totale a funcției hipotalamice, acționînd într-o manieră terapeutică patogenică.

Rezultatele pot fi observate prin nedezvoltarea sau diminuarea tumorii (uneori chiar obținerea unei „șei goale"), restabilirea vizibilă a unor funcții endocrine dispărute, reapariția menstruației, ovulației și fertilității, refacerea peretelui osos al fosei pituitare, recalcifiere și chiar micșorarea de volum a fosei pituitare.

Scanned with OKEN Scanner

3. Microchirurgia transsfenoidală. Inițată în anul 1913, abandonată ulterior și reluată în ultimii ani — datorită dezvoltării unor metode noi: folosirea monitorizării radiofluroscopice televizate, monitorizarea dinamică a modificărilor pneumografice cisternale, microscopului de operație, tehnicilor de microchirurgie — chirurgia transsfenoidală nu mai este oarbă. Este notabil rolul favorabil al antibioticelor în minimalizarea riscului infecțiilor contractate prin actul operator.

Cu ajutorul microscopului se diferențiază țesutul patologic de țesutul normal. Metoda conferă avantajul biopsiei intraoperatorii cu diagnosticul morfopatologic. Se folosește alcool absolut pentru eradicarea celulelor adenomatoase reziduale.

Metoda are indicații prioritare în microadenoame (chiar la bolnavii fără modificări radiologice ale șeii, dar cu elemente clinice endocrinologice evocatoare) și în macroadenoame cu evoluție inferioară (spre sinusul sfenoidal). Ideal se tinde la excizia selectivă a tumorii (hipersecretante), realizînd o înaltă rată de vindecare cu morbiditate minimă și conservarea funcției pituitare normale. Condițiile locale, mărimea tumorii creează dificultăți tehnice și excizia nu se limitează numai la adenom ci interesează și țesutul peritumoral normal, creînd insuficiențe de grade și tipuri diferite. Un chist poate fi aspirat și realizată o decompresiune eficientă. Sînt semnalate unele accidente postoperator: rinoree (scurgere de LCR), meningoencefalite, diabet insipid. Tumoarea ar putea să se refacă după mai mulți ani, dacă nu sînt îndepărtați factorii patogenici care au contribuit la constituirea tumorii primare.

După hipofizectomie se recomandă tratament substitutiv corticosteroid imediat și ulterior substitutiv cu hormoni tiroidieni și gonadici.

Abordarea chirurgicală transcranială (frontală sau frontoparietală) conferă o bună expunere a hipofizei. Este recomandabilă pentru extensia supraselară mare și asimetrică a tumorii hipofizare, însă în unele circumstanțe riscurile intrinseci sînt mari. Prin ridicarea lobului frontal s-ar putea leza vascularizația și ar putea rezulta apoplexia postoperatorie. Nervii optici și chiasma optică, fiind în apropierea șeii turcești, ar putea fi lezați.

Avantajul căii de abordare în comparație cu cea sfenoidală constă în eliminarea riscului rinoreei și infecțiilor meningo-encefalitice, cîmpul operator fiind steril.

În raport cu condițiile locale neurochirurgul alege metoda operatorie adecvată.

Recuperarea biologică poate fi realizată total sau parțial în funcție de extensia adenomului și severitatea anomaliilor endocrinometabolice.

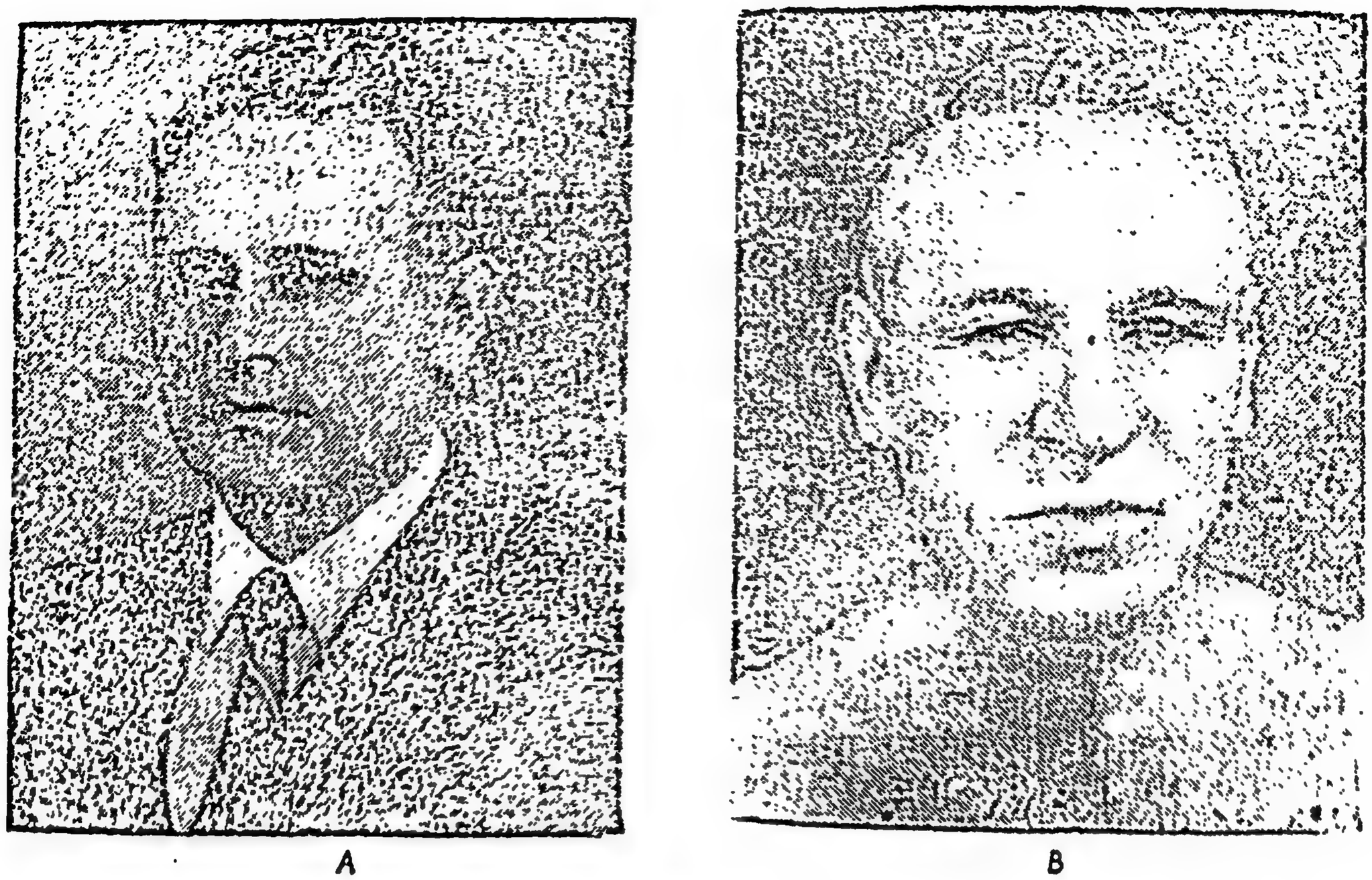
Reintegrarea socială poate fi realizată deseori sau se impune întreruperea activității sau o activitate lipsită de eforturi fizice și stres psihic

ACROMEGALIA

ECATERINA MILEA

Acromegalia este o manifestare a hipersomatotropismului survenit la adult și în cadrul sindromului de adenomatoză endocrină multiplă MEA I. Incidența bolii este între decada a 3-a și a 5-a, fiind foarte rară în copilărie. Morbiditatea în țara noastră este scăzută și pe grupe de populație variabilă. Apare în toate zonele geografice și la toate rasele.

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 38.

A — Cazul M. I. la vîrsta de 35 de ani; *B* — același bolnav la vîrsta de 50 de ani în perioada de evoluție a bolii (aspectul feței).

Sexele sînt egal afectate, dar femeile pot prezenta mai frecvent boala cu ocazia climacteriului și a sarcinilor.

În țara noastră Gh. Marinescu și C. I. Parhon, prin studiile lor, au adus contribuții valoroase la cunoașterea bolii, remarcînd că trebuie făcută distincție între acromegalie și acromegaloidie. Aceasta din urmă are caracter familial ereditar și presupune că mutația se transmite dominant autozomal.

Simptomatologic. Înălțimea bolnavilor nu este modificată, boala apărînd după închiderea cartilajelor de creștere. Excesul ponderal există prin hipertrofiile țesutului conjunctiv, muscular, osos și al viscerelor.

În perioade de debut, bolnavii, pot prezenta cefalee, dureri de tip reumatic sau nevralgic, acroparestezii, astenie fizică, uneori amenoree sau tulburări de dinamică sexuală și primele semne hipertrofice ale extremităților.

În evoluția bolii, schimbările trăsăturilor faciesului pot fi treptate și sînt observate de pacient sau de cei din jur. Fotografiile din decursul anilor pot fi luate în considerație în stabilirea evoluției bolii (fig. 38). Cînd aceasta s-a constituit, modificările somatice sînt caracteristice.

Modificările faciale (v. fig. 38) sînt: hipertrofia piramidei nazale, accentuarea șanțului nazo-labial, a regiunilor malare, arcadelor zigomatice și sprîncenoase, a boselor frontale. Mandibula este proiectată înainte, modificîndu-se ocluzia dentară care este de tip invers sau cap la cap. Prognatismul lipsește, la unii bolnavi ocluzia dentară fiind normală. Buzele sînt hipertrofiate — macrocheilie limba de asemenea — macroglosie, uneori cu aspect „geografic“ și cu amprente dentare pe marginile laterale (ca semn clinic de hipotiroidie prin infiltrație mucopolizaharidică în sub-

A B

Fig. 38.

A — Cazul M. I. la vîrsta de 35 de ani; *B* — același individ la vîrsta de 50 de ani în perioada de evoluție a bolii (aspectul feței).

Sexele sînt egal afectate, dar femeile pot prezenta mai frecvent boala cu ocazia climacteriului și a sarcinilor.

În țara noastră Gh. Marinescu și C. I. Parhon, prin studiile lor, au adus contribuții valoroase la cunoașterea bolii, remarcînd că trebuie făcută distincție între acromegalie și acromegaloidie. Aceasta din urmă are caracter familial ereditar și presupune că mutația se transmite dominant autozomal.

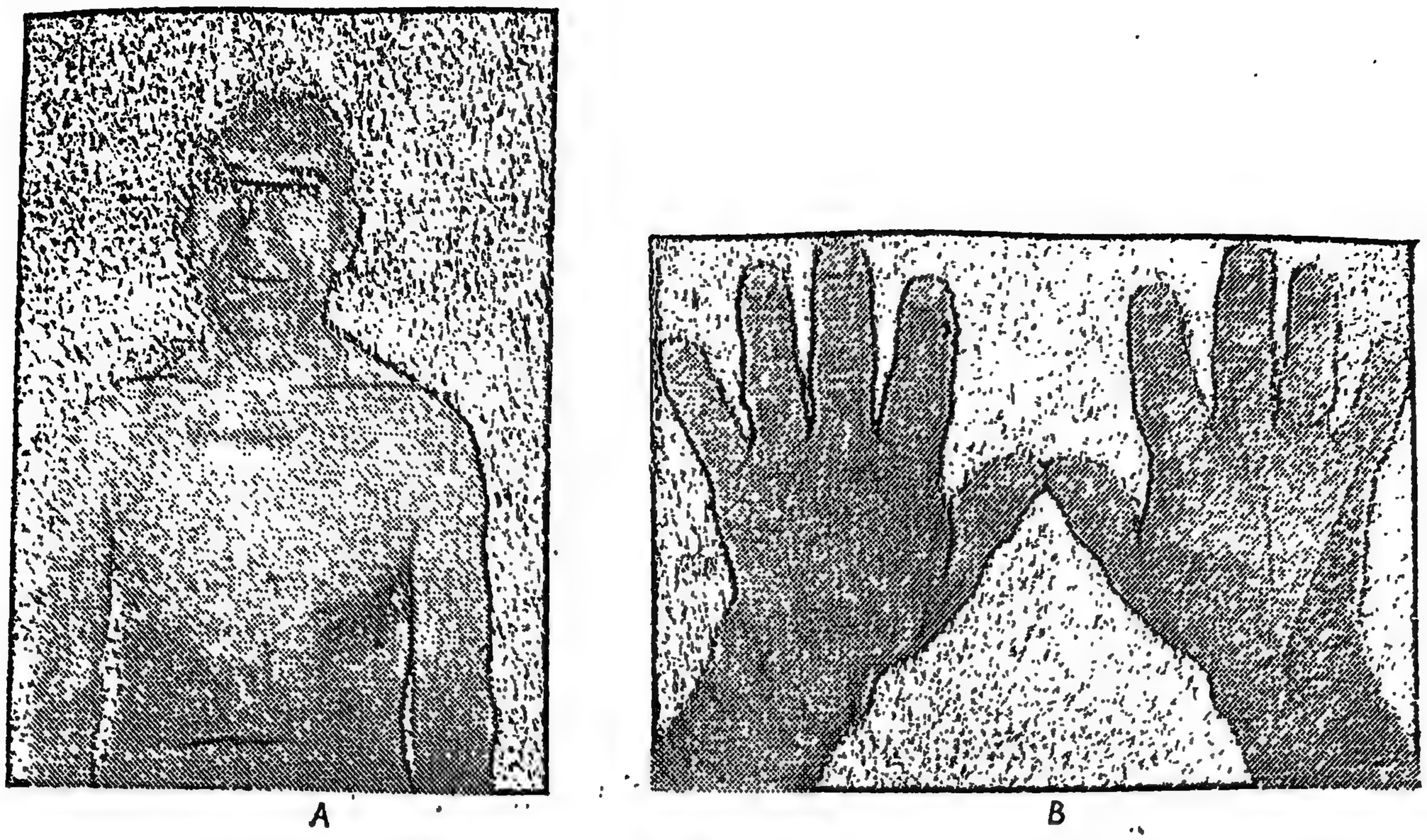
Simptomatologie. Înălțimea bolnavilor nu este modificată, boala apărînd după închiderea cartilajelor de creștere. Excesul ponderal există prin hipertrofiile țesutului conjunctiv, muscular, osos și al viscerelor.

În perioade de debut, bolnavii pot prezenta cefalee, dureri de tip reumatic sau nevralgic, acroparestezii, astenie fizică, uneori amenoree sau tulburări de dinamică sexuală și primele semne hipertrofice ale extremităților.

În evoluția bolii, schimbările trăsăturilor faciesului pot fi treptate și sînt observate de pacient sau de cei din jur. Fotografiile din decursul anilor pot fi luate în considerație în stabilirea evoluției bolii (fig. 38). Cînd aceasta s-a constituit, modificările somatice sînt caracteristice.

Modificările faciale (v. fig. 38) sînt: hipertrofia piramidei nazale, accentuarea șanțului nazo-labial, a regiunilor malare, arcadelor zigomatice și sprîncenoase, a boselor frontale. Mandibula este proiectată înainte, modificîndu-se ocluzia dentară care este de tip invers sau cap la cap. Prognatismul lipsește, la unii bolnavi ocluzia dentară fiind normală. Buzele sînt hipertrofiate — macrocheilie limba de asemenea — macroglosie, uneori cu aspect „geografic“ și cu amprente dentare pe marginile laterale (ca semn clinic de hipotiroidie prin infiltrație mucopolizaharidică în sub-

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 39.

A — Modificări hipertrofice ale feței, musculaturii, hirsutism; *B* — hipertrofia extremităților membrelor superioare.

mucoasă și musculară). Macroglosia și modificările dentare produc tulburări în masticație. Dinții au diasteme, prin lărgirea patului alveolar, se pot mișca în alveole prin slăbirea ligamentului alveolodentar sau pot cădea fără să fie cariați, ajungîndu-se și la edentație.

Hipertrofia mîinilor (fig. 39.) (eminențelor tenare, hipotenare, a policelui, degetelor) și a picioarelor (regiunii calcaneene, halucelui, degetelor) determină pe pacienți să-și schimbe numărul la mănuși sau la pantofi.

Tegumentele sînt groase și pot exista cutis girata frontale și în regiunea cervicală. Hipertrofia tegumentelor apare prin hiperplazii și hipertrofii la nivelul epiteliului malpighian, prin proliferarea țesutului conjunctiv al dermului, unde există edeme interstițiale și procese de colagenizări în raport cu evoluția hipersomatotropismului. Majoritatea bolnavilor au transpirații excesive, existînd hipertrofia și hipersecreția glandelor sebacee și sudoripare. Culoarea tegumentelor este normală. Adesea însă există carotenodermie palmo-plantară și la față. Paloarea și depigmentarea lor este găsită la acromegalii cu insuficiență hipofizară iatrogenă sau apărută spontan. Pot fi observate și hiperpigmentații; fibroma moluscum apare la unii pacienți.

Țesutul celular subcutanat este normal reprezentat sau diminuat.

Musculatura este hipertrofică; cu toate acestea bolnavii acuză frecvent astenie musculară, mialgii. Mai rar apar miopatii și hipotrofie sau atrofie musculară (aceasta din urmă în insuficiența hipofizară apărută la acromegali).

Sistemul osteoarticular prezintă hipertrofii osoase, predominant la craniu, față, epifizele oaselor scurte sau lungi, coastelor, corpurilor vertebrale. Articulațiile mari sau mici sînt sediul unei artropatii hipertrofice degenerative. Bolnavii acuză artralgii și au cracmente articulare; mai rar apar anchiloze și impotență funcțională. La nivelul coloanei vertebrale cervico-toracale pot apărea cifoscolioze sau lordoze lombare.

Scanned with OKEN Scanner

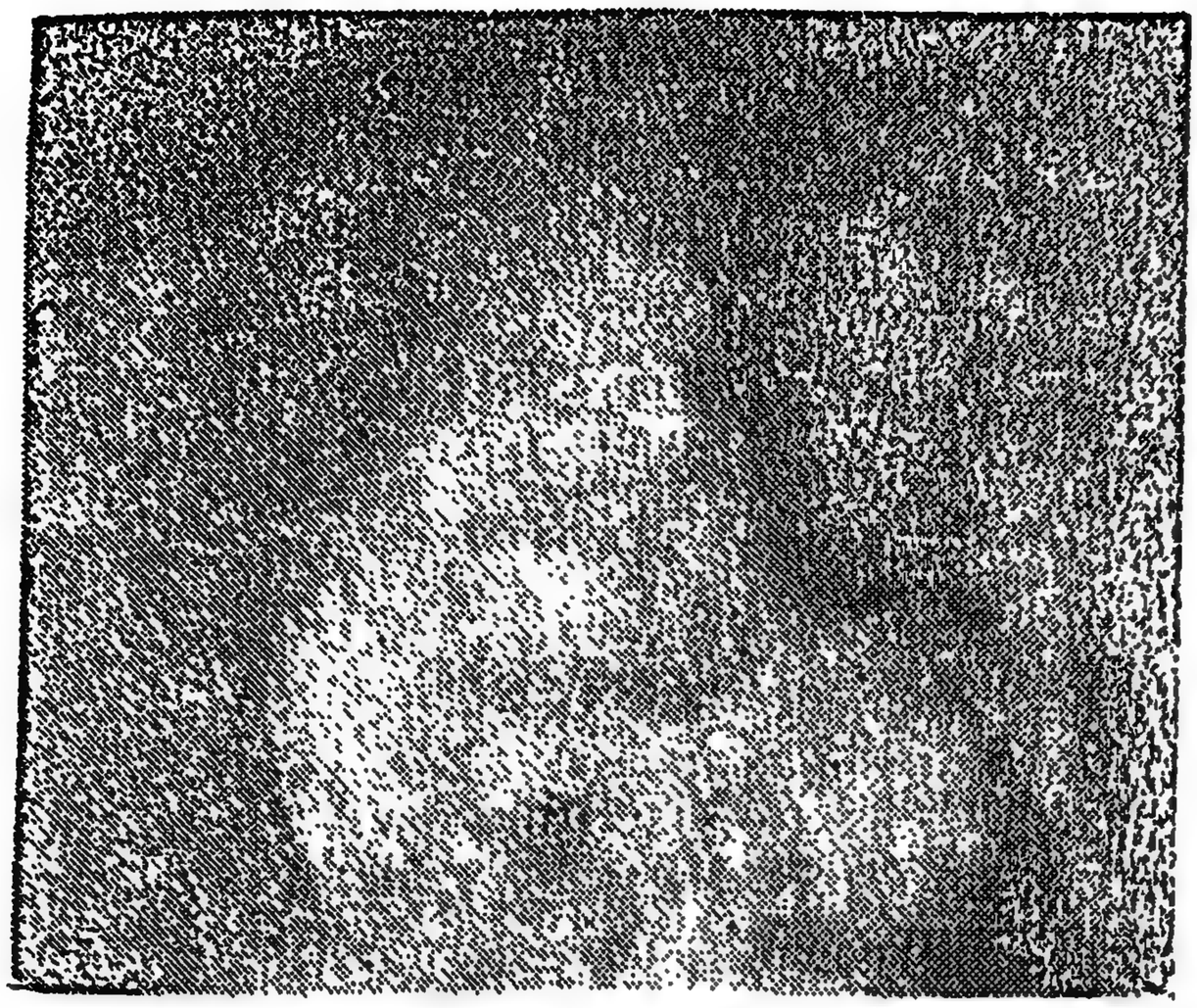


Fig. 40. Aspect de „cord bovin". Fibrocalcificări nodulare în regiunile hilare și scizuită dreaptă.

Aparatul respirator. Hipertrofia nasului, lărgirea foselor nazale și a cornetelor nazale, rinita hipertrofică, pot fi prezente. Laringele și epiglota hipertrofice duc la schimbarea timbrului vocii, care este jos. Toracele are diametrul antero-posterior mărit, bazele lărgite și coaste orizontalizate. Sclero-emfizemul pulmonar se asociază. Prezența în acromegalie a „sindromului de apnee al somnului" este foarte rară. Tulburările ventilatorii sînt de tip mixt, cu predominanță obstructivă și nu centrală. Aceasta este susținută de faptul că ablația tumorii pe cale transfenoidală nu a vindecat apneea somnului, ci doar ameliorarea sindromului dismorfic la nivelul căilor respiratorii superioare.

Aparatul cardiovascular. Cordul se mărește în volum-cardiomegalia —, pînă la „cord bovin" (fig. 40). Bolnavii pot avea bradicardie, care este explicată printr-un tonus vagal crescut, mărirea diametrului fibrelor miocardice. TA este normală. HTA se constată la aproximativ 1/3 din cazuri și poate fi corelată hipercorticismului secundar și ateromatozei. Cardiopatia ischemică, infarctul miocardic se realizează prin tulburări de irigație coronariană, datorită hipertrofiei miocardice și ateromatozei coronariene, cu deficit de oxigenare a fibrei miocardice. Insuficiența cardiacă globală sau insuficiența ventriculară stîngă au ca substrat miocardopatia, alterările vasculare, atero-arterioscleroza. Varicele se pot asocia.

Aparatul digestiv. Modificările cavității bucale au fost descrise. Bolnavii au poftă de mîncare crescută, acuză tulburări dispeptice: mateorism, flatulență, greutate epigastrică, constipație. Există splanhnomegalie: gastromegalie, gastrită hipertrofică (fig. 41), megaesofag, frecvent dolicomegacolon. Ficatul este mărit sau normal.

Aparatul nefroexcretor. Rinichii sînt mari, glomerulii de asemenea ca și tubii renali. Clearance-urile sînt crescute: la inulină 325 ml/min. (normal 131 ml/min). Reabsorbția tubulară a glucozei este crescută: 1068 mg/min (normal 385 mg/min), ca și reabsorbția fosfatului. Secreția tubulară maximă pentru paraaminohipurat este 165 mg/min (normală 76 mg/min).

Sîngele periferic și sistemul hematopoietic. În măduva hematopoietică apar fenomene iritative cu prezența în circulație de eritrocite imature. De regulă, tabloul hematologic este normal.

Sindromul neurologic poate fi determinat de tumoarea hipofizară, existînd și alte manifestări neurologice.

Sindromul tumoral. *Cefaleea* are o localizare bitemporală, frontală, occipitală, „în cască", retro-nazal, orbital, hemicranie. Se instalează brusc sau lent, durează cîteva ore, mai rar este permanentă sau poate apă-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

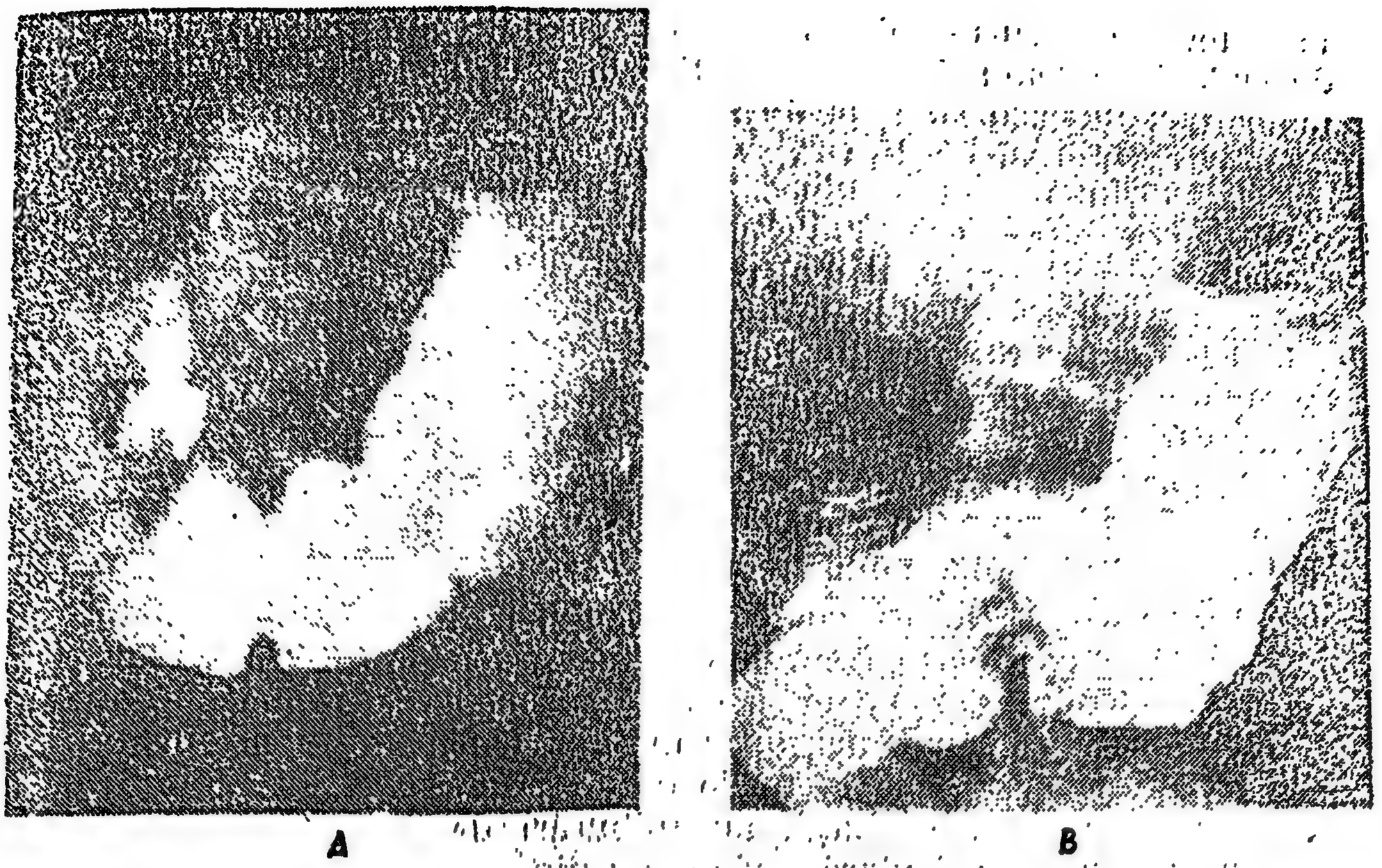


Fig. 41.

A — Ptoză gastrică, deformări vertrebrale, osteofitoză, tasări ale discurilor intervertebrale, scolioză; *B* — hipertrofia polipoasă a mucoasei gastrice.

rea în crize paroxistice. Se iau în discuție distensia cortului hipofizar puternic inervat, compresia n. trigemen. Celafeea dispare cînd se rupe cortul hipofizar. Cînd tumoarea hipofizară este invazivă, apare sindromul de hipertensiune intracraniană. Pacienții au cefalee intensă, bradicardie, vomismente „în jet", neprecedate de greață, prin compresiunea ventriculului III și obnubilare. Mai pot să apară pareze ale n. III, IV, VI, iar prin compresiune hipotalamică: polidipsie, poliurie, dereglări termice ale apetitului, transpirații, somnolență. *Tulburările oftalmologice* se evidențiază prin modificări campimetrice: hemianopsie bitemporală pînă la concentrică, cvadranopsie pînă la vederea maculară, cecitate. F.O. poate fi normal sau să existe edem papilar, decolorare papilară (cu atrofie optică), angioscleroză retiniană, iar în diabetul zaharat: retinopatie hemoragică-exsudativă și cataractă A.O. L.C.R. nu este modificat, dar în cazurile cu tumori voluminoase apare hipertensiunea intracraniană, cu creșterea concentrației de HGH. Alte complicații sînt: algiile de tip nevritic sau radiculitic și foarte rar apar stenoza canalului rahidian cu compresiune medulară, tulburări senzitive și motorii pînă la hemipareze.

Sindromul neuropsihic în acromegalie este determinat de tulburările metabolice și endocrine, poate avea ca substrat modificări biochimice, neurofiziologice și morfologice în SNC. Sînt luate în considerație suferința neuronală, datorită excesului de HGH, cît și reacția psihogenă a bolnavilor, întreținută de dismorfism. Pacienții acuză astenie psihică și au complexe de inferioritate. C. I. Parhon a semnalat asociația epilepsie și paranoia.

Sindromul endocrin și metabolic în acromegalie. Funcția hipofizară.

• *Secreția HGH.* În acromegalie, secreția bazală de HGH este ușor crescută pînă la concentrații mari, deși unii pacienți pot prezenta valori normale sau mici pe parcursul celor 24 h. Se notează creșteri bruște,

la intervale scurte de 3—4—6 ore. În multe cazuri, peak-ul dependent de somn lipseşte. Modificările glicemiei asupra HGH sînt următoarele: hiperglicemia poate să suprime secreţia funcţională la aproximativ 90 min şi, foarte rar, se produce o creştere paradoxală. În mod clasic, suprimarea după glucoză lipseşte în acromegalie sau este imperfectă. Se raportează ritmicitatea circadiană a secreţiei HGH în acromegalie. Secreţia poate fi mai redusă şi puţin episodică în timpul nopţii şi mai mare şi episodică în timpul zilei. Secreţia episodică a HGH este legată de modificarea receptorilor hipofizari la HGH-RF sau GRF; viteza de schimbare a nivelurilor în sînge este foarte rapidă, la aproximativ 5 min—10 min.

• *Secreţia PRL* poate fi crescută în tumorile secretante de HGH şi determină amenoree cu sau fără galectoree, infertilitate. Creşterea nu este obligatorie şi apare mai frecvent la femei.

• *Secreţia FSH, LH* poate fi scăzută, normală sau foarte rar crescută. Amenoreea foarte frecventă este hipogonadotropă, fără sau cu hiperprolactinemie, dar poate să existe şi amenoree normogonadotropă şi normoprolactinică. La femei, apar în timp fenomene hipotrofice la nivelul tractului genital, iar în unele cazuri se descrie fibromatoză uterină cu menometroragii. Bărbaţii, au tulburări de dinamică sexuală şi cu timpul hipotrofie testiculară şi ginecomastie.

• *Secreţia de TSH, ACTH* este discutată ulterior. *Funcţia tiroidiană.* Pacienţii frecvent au tiroida normală şi eutiroidie. T_4, T_3 serice, PBI, RIC sînt normale. La unii pacienţi cu acromegalie apar o concentraţie scăzută de globulină care leagă tiroxina, TBG, şi o capacitate crescută a prealbuminei care leagă tiroxina, TBPA. Pacienţii pot avea guşi difuze, nodulare, polinodulare, chistice-coloide, cu normo- şi hipotiroidie. Atrofia tiroidiană este rară. TSH-ul seric are valori normale la acromegalii eutroidieni şi uneori crescute la cei cu hipotiroidie-mixedem. Hipertiroidia cu sau fără exoftalmie se corelează prezenţei TSI. *Funcţia corticosuprarenală.* Secreţia de ACTH este normală ca şi secreţia de cortizol, aldosteron şi excreţia urinară de 17 OH-CS şi 17-CS totali. Scăderea secreţiei de ACTH poate să apară în stadiile ulterioare ale bolii, iatrogen sau spontan, cu insuficienţă corticosuprarenală parţială sau globală. Hipercorticismul: hipercortizolism, hiperaldosteronism, există la unii bolnavi; manifestările clinice sînt: HTA. Hiperandrogenismul — are ca manifestare clinică hirsutismul, iar 17 CS totali sînt crescuţi în urină.

• *Funcţia pancreatică şi metabolismul glucidic.* Funcţia pancreatică normală: în OGTT insulinemia bazală şi reacţională normală, raport I/G normal, aspect rar. Hiperinsulinism reacţional patologic, raport I/G scăzut, mult mai frecvent. Se apreciază că hiperinsulinismul în acromegalia fără diabet zaharat este în corelaţie pozitivă cu nivelul HGH. El poate fi a jeune şi în OGTT. Dacă apar leziuni incipiente în insulele lui Langerhans, există o întîrziere a vîrfului insulinic sub glucoză. Diabetul zaharat neinsulinodependent este moderat, existînd creşterea a jeune a glicemiei; este reversibil după tratamentul antitumoral. Secreţia de insulină după încărcarea cu glucoză este normală, crescută, dar întîrziată, confirmînd un defect al reactivităţii pancreatice. Diabetul zaharat insulinodependent este definit prin hiperglicemie permanentă cu scăderea insulinemiei, pînă la carenţă insulinică şi leziuni în celulele insulelor Langerhans. Hipersecreţia HGH este netă, nesupresibilă prin glucoză, influenţată variabil şi temporar de bromocriptină. Gradul de hiperglice-

Scanned with OKEN Scanner

mie este parțial legat de măsura în care insulele Langerhans sînt capabile să secrete insulină. Există o relație inversă între concentrația receptorilor de insulină pe monocitele circulante și nivelurile bazale de insulină din plasmă la cești pacienți. Receptorii insulinici ai acromegaliilor leagă mai puțină insulină. În diabetul zaharat, se iau în discuție și un factor genetic predispozant, antecedentele diabetice ereditare și HLA (anticorpli antiinsulele lui Langerhans).

• *Secreția lui ADH* este interesată prin compresiunea formațiunilor supraoptice de către procesul expansiv intraselar (aspect foarte rar).

• *Paratiroidele.* Funcția este normală sau apare un exces funcțional de PTH, cu sau fără hiperplazie paratiroidiană, cu sau fără hipercalcemie.

• *Epifiza.* La acromegali s-au semnalat hipertrofia și dilatația chistică a acesteia.

• *Metabolismul lipidic.* Obezitatea este rară la acromegali, țesutul celular subcutanat fiind redus sau normal. Poate apărea hepatomegalie prin creșterea depozitelor de grăsime. Biochimic, există creșterea lipemiei, AGL (FFA).

• *Metabolismul proteic.* HGH stimulează metabolismul proteic, în final creșterea biosintezei de aminoacizi (aspartat, glutamat, prolină, alanină, arginină) și a proteinelor. Factorii care favorizează biosinteza proteică sînt: hipersecreția insulinică și aportul de hormoni androgeni. Factorii limitanți sînt: hipoglicemia, condiție în care apare gliconeogeneza din aminoacizi.

Morfopatologie. *Adenoamele hipofizare secretante de HGH* sînt de tip *acidofil.* Macroscopic, sînt bine delimitate, dure, alteori chistice, de culoare roz brună, pot invada dura mater de la nivelul șeii turcești. Microscopic, celulele sînt voluminoase, de formă poligonală, nucleii sînt mari, veziculoși și au cromatină puțină; există rare mitoze. Citoplasma este eozinofilă, abundentă, granulațiile eozinofile sînt puțin numeroase. Unele celule au citoplasmă vacuolară și sînt complet lipsite de granulații.

Adenoamele mixte sînt: acidofile și lactotrope sau uneori acidofile și predominant cromofobe; adenoamele bazofile și oncocitare sînt rare.

Carcinoamele hipofizare, rup capsula, invadează în ventriculul III, distrug șaua turcească și dau metastaze cu structură identică. Microscopic, există atipii celulare, nuclei hipercromici monstruoși, în mitoză.

Gușile au imagini histologice asemănătoare cu cele întîlnite în hipofuncție sau în țesutul hiperstimulat. Glandele corticosuprarenale pot fi mărite în greutate, cu aspect hiperplazic. Paratiroidele pot fi hiperplazice. În pancreasul endocrin, celulele β sînt active și degranulate, iar în formele netratate există infiltrare cu glicogen. În testicul, apar modificări de tip regresiv, descuamări ale epiteliului seminal cu picnoză și citoliză, involuția celulelor Leydig și scleroză peritubulară. Musculatura prezintă o hipertrofie a fibrelor musculare de tip I și o atrofie a celor de tip II. Masa cordului este între 400—450 g, dar poate ajunge la 1200 g. Există o hipertrofie a miofibrilelor și retenție hidrică; leziunile valvulare sînt mai evidente la vîrstnici. De asemenea poate exista hipertrofia pericardului cu calcifieri. Limba prezintă hipertrofia și hiperplazia țesutului său conjunctiv și muscular și hiperplazia mucoasei cu aspect papilar. Există măriri de volum ale laringelui, glandelor salivare. În neuropatia periferică apare o proliferare fibroasă și perineurală. În mielopatie, histologic

Scanned with OKEN Scanner

se observă o reducere a numărului de fibre mielinizate, o hiperplazie a endonervului și perinervului.

Etiologie. Patogenie. Acromegalia, după unele ipoteze, pare să fie o boală hipotalamică. În această situație HGH-RF sau SRF, GRF este un stimulator al HGH și SRIF un inhibitor și reglator al secreției. Rolul hipotalamusului este încă discutat, deoarece s-a constatat incidența crescută a microadenoamelor la pacienții care nu au alte semne de tumori hipofizare. Deficitul de somatostatină, SRIF, ar putea reprezenta un defect biochimic principal în această boală mai mult decît producția excesivă de GH-RF. Acromegalia, în mod clasic, este produsă de secreția autonomă excesivă de HGH într-un adenom hipofizar. În adenoamele hipofizare constituite, se ia în discuție pierderea specificității locului de receptor. Asociația hipersecreției PRL induce amenoree-galactoree. Este demonstrată o interacțiune între HGH și PRL în celulele țintă la oameni. Prolactina se leagă de receptorii ei specifici R_2, pentru a produce lactația în țesutul glandular mamar și efecte de creștere. HGH se leagă de receptorii lui specifici R_1, pentru a stimula creșterea, dar cu aceeași afinitate se leagă de receptorii prolactinei, unde produce efecte asemănătoare ale acesteia. Se vorbește de o acțiune prolactinomimetică a HGH care explică amenoreea normogonadotropă, normoprolactinică. Volumul adenomului cu comprimarea pînă la distrucția hipofizei sănătoase, a tijei pituitare, este luat în discuție în mecanismul amenoreei hipogonadotrope și instalarea celorlalte insuficiențe ale hipofizei anterioare. Hipersomatotropismul secundar implică producția ectopică de GRF, cu sursa SNC și eutopică a neuronilor hipotalamici.

Acromegalia există și în cadrul sindromului de adenomatoză endocrină multiplă, MEA I., și poate fi produsă prin fracțiuni GH-RF sau GRF, de către celulele tumorale APUD. Din diverse tumori: pancreatice, duodenale, bronșice, rectosigmoidiene, a fost izolat e. GRF (ectopic GRF) sau h.p. GRF (hormon paraneoplazic) cu acțiune asemănătoare GRF hipotalamic, de stimulare a HGH din hipofiza anterioară. S-au comunicat cazuri de acromegalie cu hiperplazie somatotropă pituitară prin h.p. GRF secretat de un adenom pancreatic. Carcinoamele pancreatice însoțite de acromegalie pot avea pituitara normală. Prin analiza imunochimică s-au stabilit 3 peptide. Peptidul 1—44-NH_2 (cu un carboxi terminal) este considerat ca o moleculă primară. Celelalte două peptide conținînd N terminal, h.p. GRF 1—40 și h.p. GRF 1—37, sînt produse de degradare enzimatică. În unele tumori carcinoide pancreatice s-au mai determinat niveluri ridicate de somatostatină, glucagon, hiperprolactinemie moderată și ușoară creștere de somatomedina C (Sm C). Rezecția tumorilor este urmată de scăderea nivelurilor plasmatice imunoreactive, dar creșterea lor reapare cu ocazia metastazelor hepatice. Există acromegalie cu adenoame pituitare, adenoame paratiroidiene, ale insulelor Langerhans și cortexului suprarenal. În cancere bronșice, anaplastice, epiteliom bronșic apare de asemenea e. GRF cu creșterea HGH-ului.

Diagnosticul se susține pe sindromul dismorfic, sindromul tumoral, examene radiologice, oftalmologice, hormonale, biochimice, electrofiziologice.

Examene radiologice. Radiografia de craniu profil pentru șa turcească. Creșterea volumului selar sugerează posibilitatea unui macroadenom pituitar care erodează clinoidele posterioare. În dezvoltarea asimetrică apare dublu contur sau triplu contur al peretelui anterior și

Scanned with OKEN Scanner

inferior (fig. 42); verticalizarea, eroziunea pînă la fracturarea lamei patrulatere sînt posibile.

Tomografie selară (T.S.), la 2—5 mm intervale este suficientă pentru a demonstra radiologic evoluția macroadenomelor (fig. 43), iar la 1—2 mm

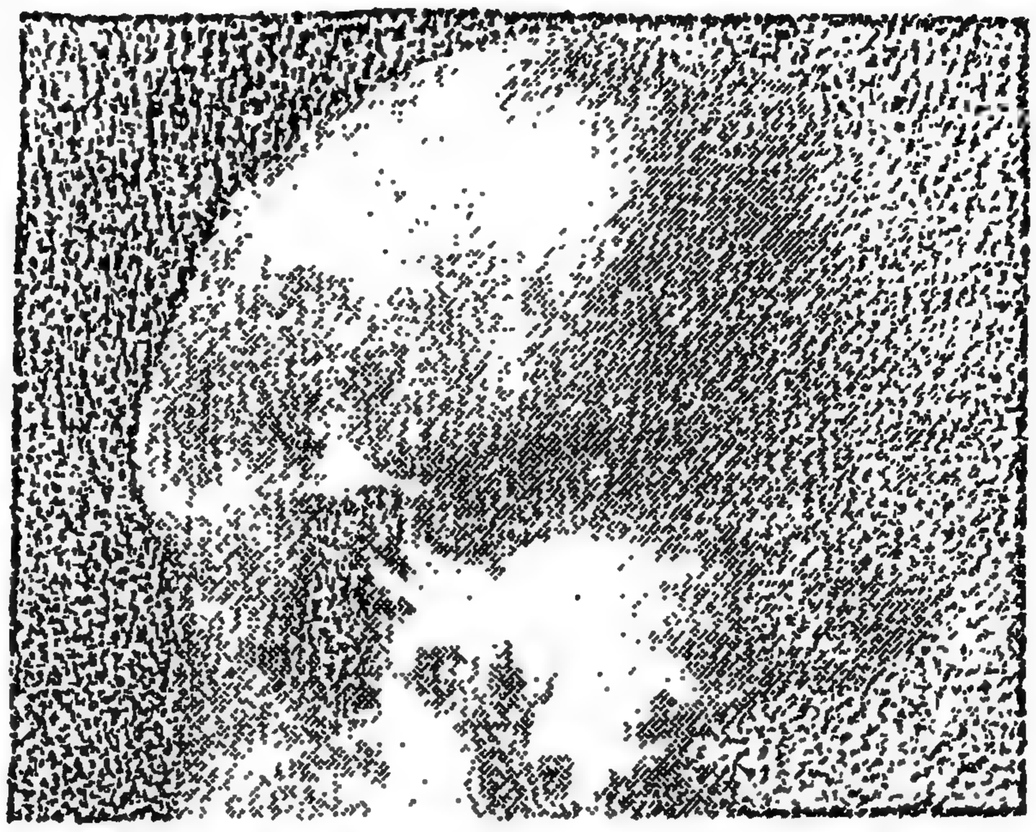
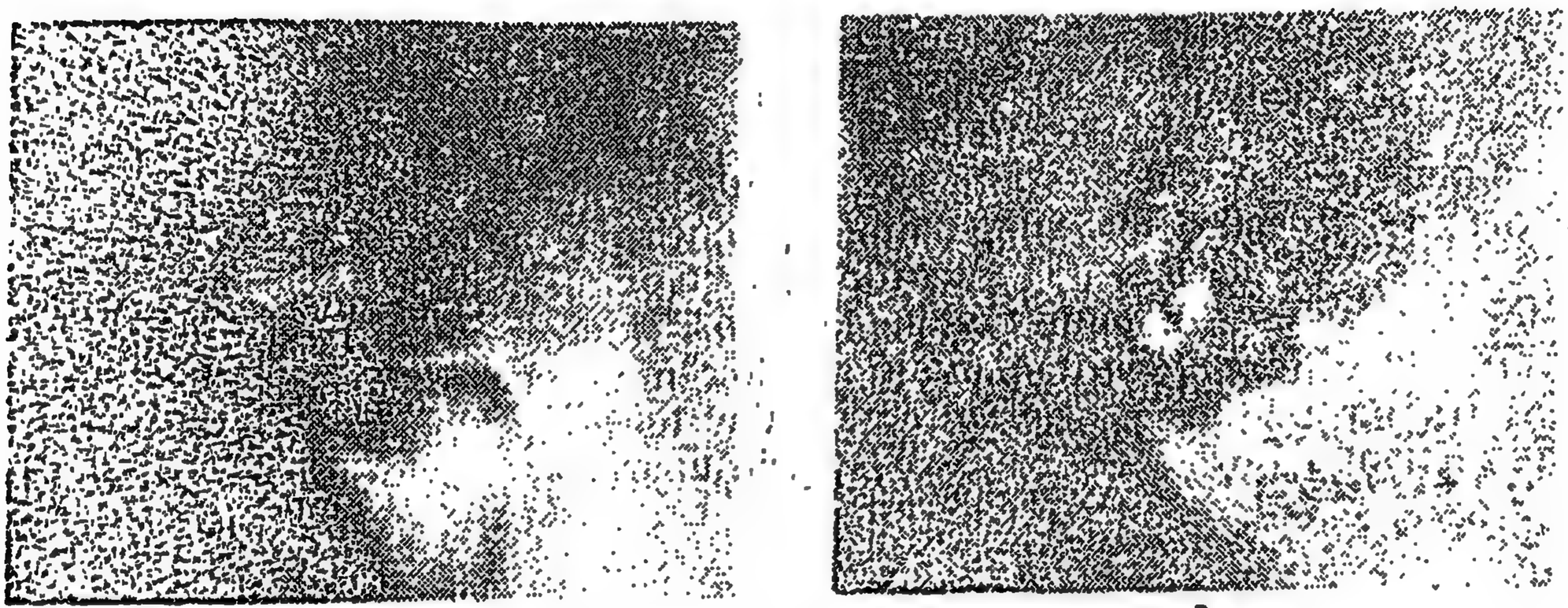


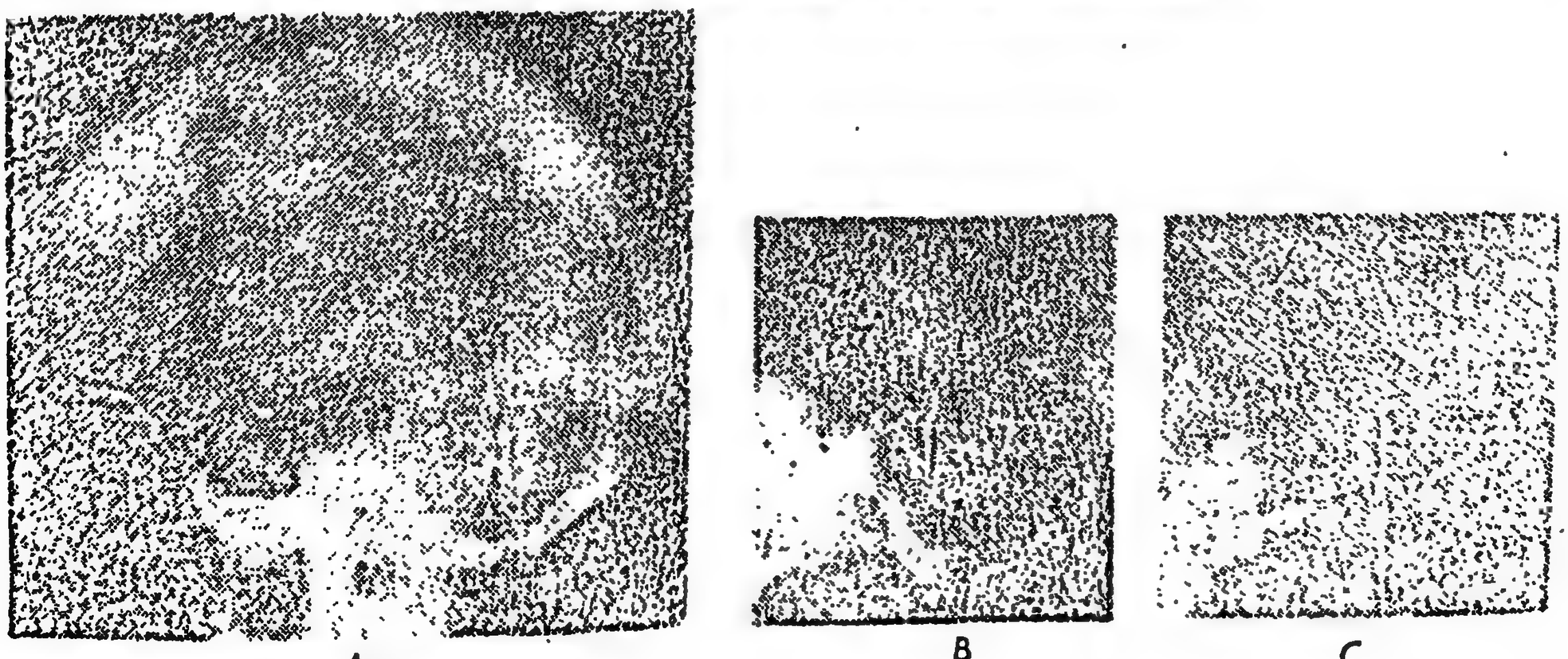
Fig. 42. Radiografie craniană — profil șa turcească: șa mult mărită, cu apofizele anterioare proeminente; lama patrulateră — subțire și verticalizată; triplu contur al peretelui inferior; evoluție în sinusul sfenoidal; pneumatizarea marcată a sinusurilor frontale și maxilare.



A B

Fig. 43.

A — T. S.: șa mărită, predominant antero-posterior, cu verticalizarea lamei patrulatere și antrul selar lărgit; *B* — același aspect, dar cu dublu contur al peretelui anteroinferior.



A B C

Fig. 44.

A — Radiografie craniană profil — și turcească: Modificări intense de hiperostoză a oaselor craniului, mai accentuate la nivelul regiunii frontale și occipitale; șa normală, hiperostoză a peretelui antero-inferior; *B* — T. S-discretă mărire selară, cu aspect „flou" al peretelui inferior; sinusul sfenoidal pneumatizat; *C* — discretă mărire selară în diametrul supero-inferior, antrul selar lărgit, contur net al peretelui inferior.

Scanned with OKEN Scanner

interval pentru microadenoame, foarte rare în acromegalie. (fig. 44). Tomografiile detectează mai bine distrucţia osoasă şi sensul de evoluţie al tumorilor.

PEG. Cisternografia (vezi tumori hipofizare).

Tomografia axială computerizată (T.A.C.), cu sau fără injectarea agenţilor de contrast, detectează tumori intraselare, izodense sau cu extensie supra- şi latero-selară. În acromegalie există o interrelaţie între mărimea tumorii, vîrstă, HGH plasmatic şi evoluţia extraselară a tumorilor. Tumorile pituitare care secretă HGH cresc rapid la pacienţii tineri (aria laterală > 5 mm²); mărimea medie scade treptat din decada a 3-a pînă în cea de a 6-a. Scăderea densităţii intraselare este posibilă în acromegalie, postterapeutic sau spontan (hemoragii intratumorale). Microadenoamele pituitare sînt detectate cu largi doze ale agenţilor de contrast şi cu secţiuni scurte.

Angiografia carotidiană poate fi indicată pentru a exclude posibilitatea unui anevrism de carotidă sau a unui meningiom (foarte rare în acromegalie).

Examenul oftalmologic: campimetrie (fig. 45), F.O., A.V.

Alte examene radiologice. La nivelul craniului: hiperostoza şi îndeosebi frontală internă este semnificativă, apărînd mai mult la femei decît la bărbaţi; pneumatizarea sinusurilor frontale, sfenoidale, malare; hiperostoza protuberanţei occipitale externe. *La nivelul mandibulei,* alveolele se adîncesc, peretele se subţiază, canalul dentar este lărgit. *Radiografiile coloanei* **cervicale, toracale, lombare,** confirmă măriri, dar şi deformări ale corpurilor vertebrale, osteofitoză, osteoporoză, modificări ale curburilor (fig. 46). Examenul radiologic al *articulaţiilor* confirmă hipertrofia epifizelor proximale şi distale ale oaselor lungi. Cartilajele interarticulare pot fi: normale — spaţiul interarticular normal, hipertrofice — spaţiul interarticular crescut — sau tasate, prin apariţia în straturile superficiale

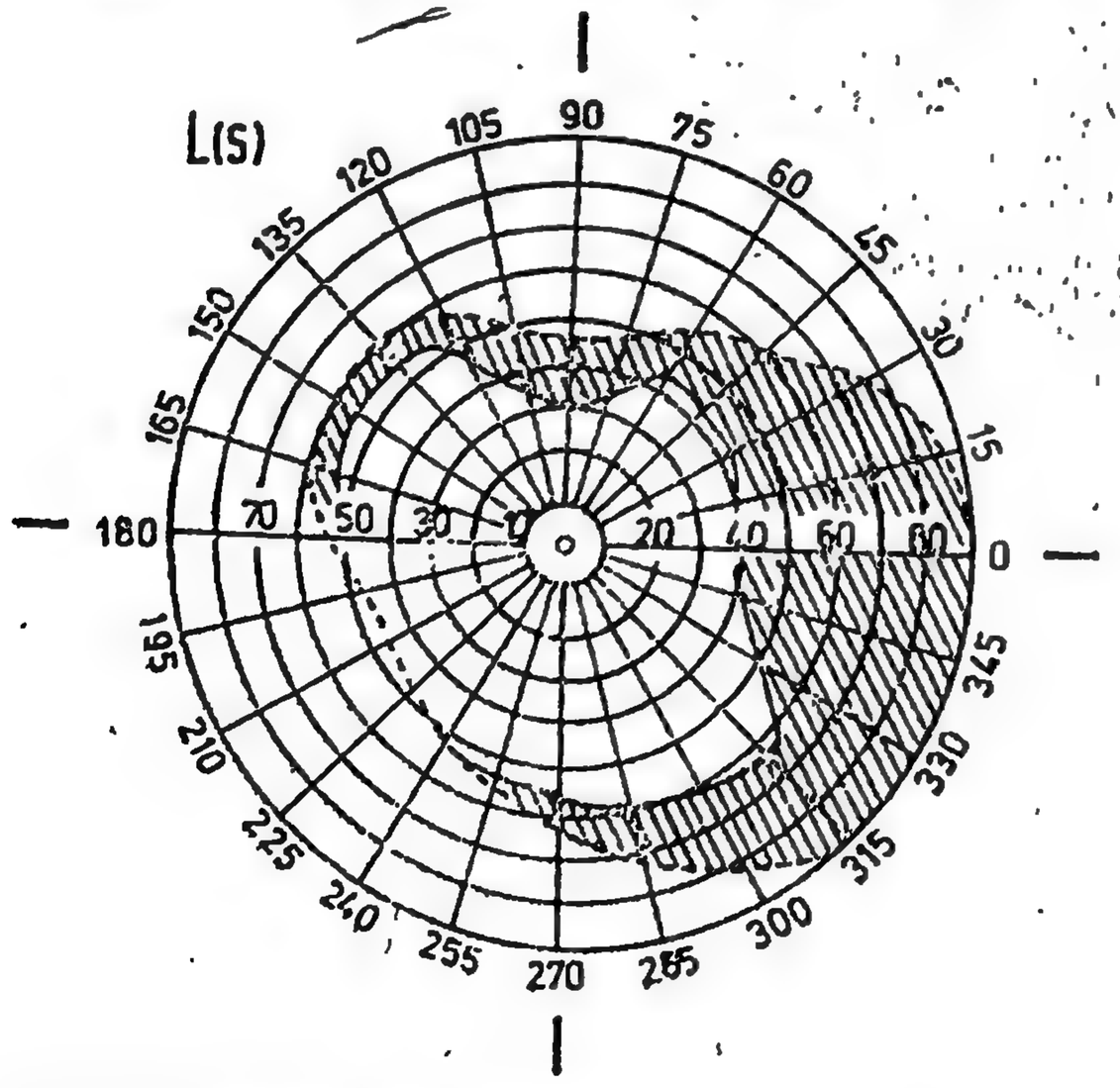


Fig. 45. Examen oftalmologic — cîmp vizual la ochiul stîng; reducere temporală cu tendinţă la hemianopsie.

Fig. 46. Radiografia coloanei cervicale — profil:

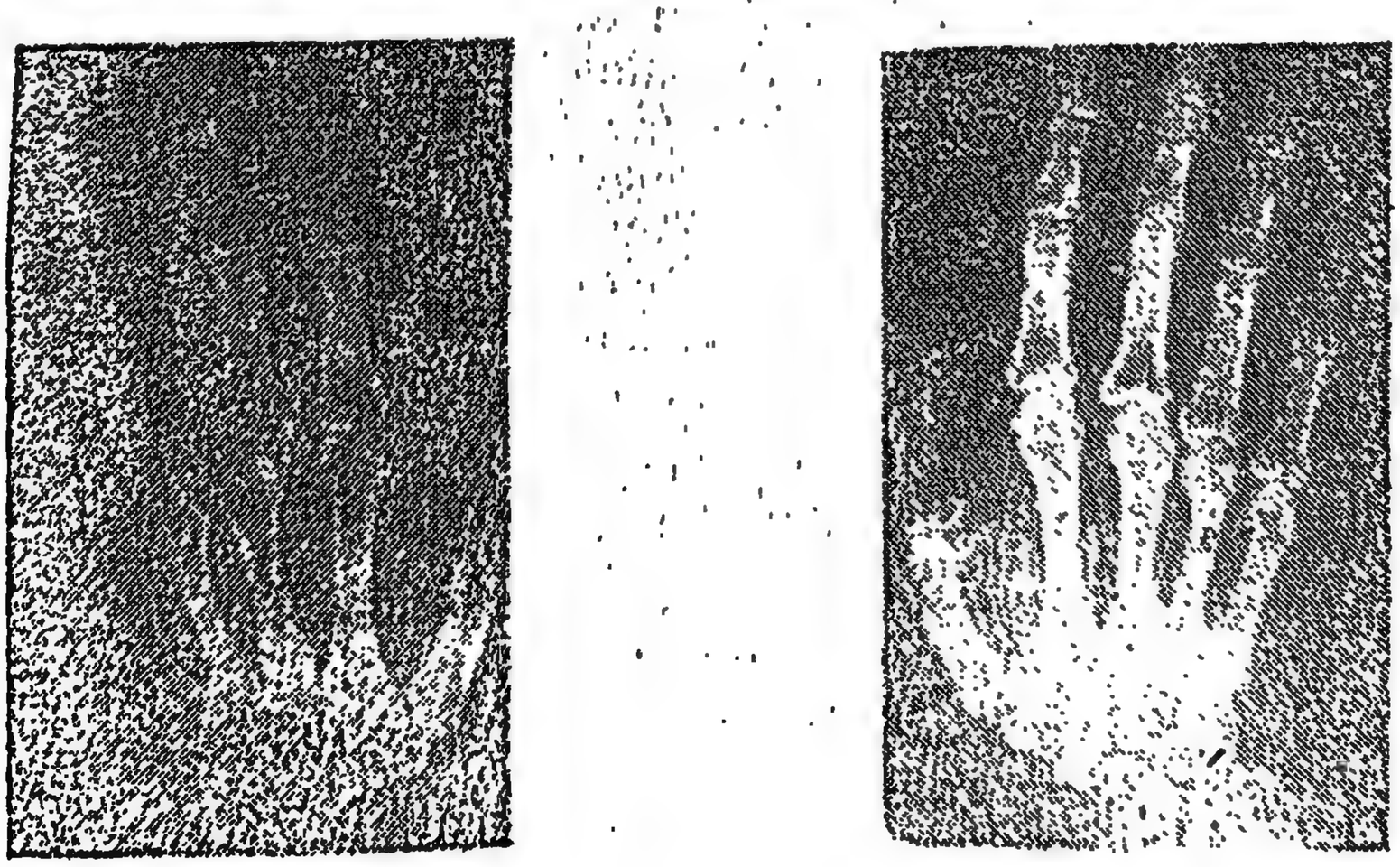
osteofitoză anterioară şi posterioară; osteoporoză — modificarea formei vertebrelor C_3—C_6 cu reducerea spaţiului intervertebral; discopatie cervicală şi artroză cervicală.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 47. Radiografia bazinului asimetrie a oaselor bazinului şi articulaţiilor coxo-femurale; coxartroză; semianchiloză a articulaţiei coxo-femurale drepte.

de ulceraţii şi fisuri. Condrocalcinoza articulară sau la nivelul cartilajelor sternocostale există. De asemenea artroze, şi foarte rar semianchiloze (fig. 47). *Radiografiile mîinilor* (fig. 48) sau *picioarelor:* oasele carpului şi ale metacarpului, precum şi falangele la nivelul epifizelor sînt hipertrofice. Osteoporoza este frecventă la subiecţii în vîrstă: osul spongios are o trabeculaţie neregulată, existînd o creştere a resorbţiei prin osteoclaste. *Mielografia,* descoperă la unii pacienţi numeroase obstacole extradurale cu blocaje posibile; diametrul sagital al canalului rahidian diminuă la 11—13 mm, la bolnavii cu sindrom de compresiune medulară.

Investigaţii hormonale şi biochimice. Hipersecreţia de HGH: nivel bazal şi dinamic în OGTT, cu dozarea de insulină, pentru precizarea şi a funcţiei pancreatice. *Studiul farmacologic al HGH* prin testele: GRH



A B

Fig. 48. Radiografia mîinilor: hipertrofia oaselor carpului, epifizelor falangelor; hiperostoză la falanga terminală — aspect de „bastonaş de tobă".

Scanned with OKEN Scanner

(GH-RF) și bromocriptină. Testul la GRH stabilește două categorii de pacienți acromegali: — cu creșterea HGH la o magnitudine cu a subiecților normali și care prezintă o supresie cu cel puțin 20% în OGTT; — cu creștere exagerată a HGH, cu absența supresiei și posibil o creștere paradoxală după încărcarea cu glucoză — sînt acromegalii evolutivi. La aproximativ 5 zile după adenectomie transfenoidală răspunsul devine normal în cazul succesului chirurgical. *Testele cu TRH sau bromocriptină* pot indica răspuns pozitiv. *Dozarea HGH-RIA și RRA la acromegali:* s-a stabilit un raport RIA/RRA care este de 1,5 pentru „little HGH" și 4,2 pentru „big HGH". Somatomedina C: dozarea ei nu prezintă avantaje comparativ cu cea de HGH; corelații între ele există. Dozarea de PRL poate determina valori normale sau crescute. FSH, LH pot fi normale, diminuate sau rar crescute. Răspunsul la testul de stimulare cu RH-FSH-LH este normal, diminuat sau rar crescut. Între testele biochimice caracteristice sînt: hiperfosfatemia, hiperfosfatazemia, hiperhidroxiprolinuria. Explorările funcției celorlalte glande endocrine se corelează fiecărui caz.

In acromegalia paraneoplazică există șa turcească normală sau un minimum de deformări selare prin hiperplazia celulelor somatotrope, indusă de stimularea cronică cu e. GRF. Apar semnele clinice ale tumorii primare, care se localizează prin investigații paraclinice. Explorările dinamice pentru HGH sînt asemănătoare cu cele din acromegalia produsă prin adenom hipofizar.

Examene electrofiziologice. ECG precizează devieri spre stînga a axei electrice, lărgirea complexului QRS, scurtarea QT, subdenivelarea ST, modificările undei T, corelate afectării miocardului. *EEG* — normală sau există anomalii bioelectrice cerebrale care sînt induse prin tulburări endocrino-metabolice. Modificări focale apar în tumorile din stadiul III sau IV, cînd sînt interesate cortexul frontal sau temporal. *Reograma* confirmă reducerea vitezei de conducere nervoasă.

Electromiograma indică un exces de potențial polifazic scurt cu scăderea potențialelor de acțiune ale nervilor.

Formele clinice au mai fost discutate în funcție de mecanismele de producere. Mai putem aminti forme clinice în raport cu vîrsta. Acromegalia infantilă este foarte rară. Semnele apar, mai ales, la nivelul capului (mandibulă înaltă, diasteme, nas mărit). La pubertate apare gigantoacromegalia. La vîrstnici, dominante sînt sindromul cardiovascular, osteoarticular, metabolic. După durata de evoluție sînt forme care evoluează lent, în zeci de ani, sau rapid, în cîțiva ani.

Formele clinice endocrinopate sînt după predominanță tulburării endocrine asociate: acromegalie cu diabet zaharat, cu mixedem, cu insuficiență hipofizară parțială sau globală, iatrogenă sau spontană, cu diabet insipid, hipertiroidism. După gravitatea simptomatologiei sînt cele cu complicații: sindrom de compresie chiasmatică, hipertensiune intracraniană, diabet zaharat. În evoluția diabetului pot apărea glomeruloscleroză cu insuficiență renală, neuropatie, retinopatie diabetică cu scădere AV., pînă la cecitate.

Diagnosticul diferențial se face cu osteoartropatia hipertrofică pneumonică, OAHP sau boala Pierre-Marie, în care clinic sînt modificări osoase la extremități: deformări ale degetelor mîinilor, picioarelor, artrite, cianoză, dilatații bronșice. Sindromul inflamator este moderat, secreția HGH în OGTT este normală, ca și fosforemia și nivelul somato-

Scanned with OKEN Scanner

medinelor periferice. Afecţiunea mai apare în tumori pulmonare sau mediastinale. Boala Touraine este caracterizată prin dezvoltarea în lăţime a extremităţilor oaselor lungi (radius, cubitus, peroneu, tibia), cu hiperstatură însoţită de îngroşarea pielii, cutis girata. Boala Paget — leontiaza osoasă — prezintă: facies leonian, tibia cu margine anterioară în lamă de sabie, fără sindrom hormonal şi modificări selare. Mixedemul, prin infiltraţie mucopolizaharidică a ţesuturilor moi, determină procese hipertrofice. Diagnosticul diferenţial se mai face cu tumorile selare secretante de PRL, ACTH sau nesecretante care au tablou clinic şi hormonal caracteristic. Trebuie exclusă hipersecreţia de HGH care apare la unii pacienţi cu uremie, cancer mamar şi de endometru.

Tratament. *Tratamentul medical.* Dopamina (DA) este o substanţă care scade concentraţia HGH la acromegali, dar este preferată bromocriptina, (Brc). Aceasta exercită o acţiune dopaminomimetică, mediind creşterea AMPc. Dozele inhibitorii sînt variabile, între 10—15—40 mg/24 h şi efectul supresiv se menţine doar pe perioada tratamentului. La acromegalii trataţi numai cu bromocriptină, apar discordanţe între ameliorarea clinică şi diminuarea HGH-RIA. Tratamentul medical cu Brc. şi îndeosebi cel chirurgical conduce la o diminuare mult mai marcată a HGH-RRA, care poate fi consecinţa supresiei mai importantă a „little HGH". Infuzia cu dopamină 500 µg/min şi somatostatină 3,3 µg/min scade nivelul HGH. Se apreciază că celulele secretorii de HGH la pacienţii acromegalici conţin receptori diferiţi pentru DA şi somatostatină, deoarece pretratarea cu 1-sulpiride a diminuat efectele inhibitorii ale DA, dar nu a afectat răspunsul la somatostatină. Poate exista o lipsă parţială sau totală de răspuns la aceşti agenţi, posibilă prin pierderea receptorilor celulelor secretante de HGH. Somatostatina, 3,3 µg/min i.v. diminuează secreţia de HGH; efectele inhibitorii sînt pe receptorii specifici şi se menţin pe o perioadă foarte limitată de timp, aproximativ 30—60 min. Perfuzia cu somatostatină timp de 28 h, supresează HGH, insulina, glucagonul şi previne răspunsul după operaţie sau alimentaţie. Acţiunea lui poate fi prelungită prin asociaţie cu protamine zinc. Tratamentul medical echilibrant endocrino-metabolic aplicat constă în administrarea hormonilor sintetici în doze de substituţie, pentru corectarea insuficienţelor endocrine periferice (tiroidă, tiroton, progesteron-progestative de sinteză, hormoni steroizi suprarenali), coronarodilatatoare, tonicardiace şi hipotensive, dacă este cazul; sulfamide hipoglicemiante, insulină la bolnavii diabetici.

Radioterapa hpofizară. Se pot utiliza următoarele mijloace terapeutice.

— radioterapia externă, cu raze X, clasică, este cea mai frecvent aplicată. Cîmpurile de iradiere: laterale, temporale, temporozigomatice şi anterioare, frontale. Doze: 200 r. pe şedinţă; doze totale: 14.000—19.000 r. la piele, pe hipofiză 45%. Faza de stimulare: 2000—4000 r. Accidente: hemoragie intratumorală, edem cerebral. Incidente: radiodermită. Se estimează că HGH are o sensibilitate la raze X; rezultatele sînt bune şi se apreciază prin corectarea sindromului dismorfic, reducerea volumului tumorii, a modificărilor campimetrice, a secreţiei hormonale.

Radioterapia externă, prin fascicule de cobalt, permite iradierea selectivă a volumelor mici.

Intre alte intervenţii: stereotaxia transfenoidală prin care se realizează: implantarea de izotopi radioactivi ^{198}Au, ^{90}Ytrium; criohipofizecto-

Scanned with OKEN Scanner

mia; electrocoagularea; hipofizectomia ultrasonică. Mai recent — aplicarea energiilor înalte, de particule grele, protonice.

Tratamentul chirurgical. Hipofizectomia este indicată îndeosebi în tumori mari, cu evoluție extraselară, sindrom chiasmatic, diabet zaharat, retinopatie hemoragică. Calea transfenoidală este frecvent utilizată, apoi calea anterioară, transfrontală. Complicațiile posthipofizectomie sînt rare: perforații sept nazal, rinoree. Insuficiențele endocrinologice sînt parțiale: hipotiroidie, insuficiență ovariană sau orhitică, insuficiență corticosuprarenală sau insuficiență hipofizară globală.

Criterii de apreciere a evoluției postoperatorii imediate. Aceasta poate fi apreciată prin dozări de HGH la 1h, 24h, 8 zile, o lună după intervenție. Nivelurile serice scad variabil fiind cuprinse: sub 5 ng/ml, între 5—10 ng/ml și superioare de 10 ng/ml. Insuccesul chirurgical este găsit în tumorile invadante și puternic hipersecretante.

Criterii de apreciere a evoluției postoperatorii pe termen lung. La pacienții normalizați se notează dispariția cefaleei, a sindromului de hipertensiune intracraniană cu regresiunea modificărilor oftalmologice și a sindromului dismorfic. Toleranța la glucoză este modificată pînă la 1 an de la intervenție. Diabeticii beneficiază de o reducere a posologiei. Intre parametrii hormonali, HGH bazal scade < 5 ng/ml; se reduce activitatea somatomedinelor.

Tratamentul asociat, chirurgical și radioterapia, se folosește cel mai frecvent. Roentgenterapia hipofizară postoperatorie se aplică fracționat, pe intervale de timp. Se continuă tratamentul hormonal de substituție în raport cu insuficiențele endocrine periferice. În formele cu hipersecreție de PRL se asociază bromocriptină.

Evoluție. Cazurile netratate, fără complicații, evoluează 15—20 ani sau mai mult. Evoluția se oprește spontan sau după tratament, cu sau fără insuficiență hipofizară. În formele rapid evolutive, trec aproximativ 3—5 ani. Evoluția bolii este oprită de hipofizectomie. Recidiva se explică prin hipertrofia-hiperplazia țesutului hipofizar restant. Este mai frecventă în formele la care se asociază hiperplazie cu micro- sau macroadenoame prolactinice.

Prognostic. Un element important este mărimea și evoluția tumorii (locală și secretorie). Prognosticul este rezervat cînd apare sindrom chiasmatic cu tulburări de vedere și hipertensiune intracraniană; de asemenea cînd se asociază diabet zaharat cu complicațiile sale și insuficiență cardiacă. Bolile intercurente, traumatismele influențează prognosticul, ca și complicațiile după roentgenterapie, hipofizioliză izotopică și hipofizectomia chirurgicală.

Recuperare. Nu este posibilă în cazurile cu atrofie optică, cu fenomene hipotalamice lezionale, insuficiență cardiacă și tulburări endocrinometabolice ireversibile. Incapacitatea de muncă este permanentă în timpul tratamentului, parțială în perioada postterapeutică, fiind corelată cu reactivitatea bolnavilor la tratament. Artropatia acromegalică determină tulburări de statică și funcționale, ridicînd probleme privind capacitatea de muncă a bolnavilor. Recuperarea este apreciată prin calitățile funcționale care pot integra bolnavii în mediul familial și social.

Scanned with OKEN Scanner

GIGANTISMUL PITUITAR

ECATERINA MILEA

Gigantismul pituitar sau macrosomia hipofizară este o afecțiune caracterizată printr-o creștere exagerată în înălțime, depășindu-se media corespunzătoare vîrstei și sexului cu 20%. Înălțimea este cuprinsă între 200 și 220 cm.

Simptomatologie. Hipertofia staturală se caracterizează prin păstrarea proporționalității între segmentele corpului.

Extremitatea cefalică este mare. La nivelul feței există depărtarea orbitelor, cu lărgirea piramidei nazale. Mandibula prezintă prognatism sau nu, crește înălțimea ei, ca și, a maxilarului superior. Toracele este mărit. Cifoscolioza posibilă, cu tasări vertebrale, care reduc din înălțime. Segmentele membrelor cresc în lungime, ca și extremitățile membrelor superioare și inferioare. Musculatura poate fi hipertrofică sau hipotrofică, bolnavii acuzînd astenie musculară. Visceromegalia este proporțională cu dimensiunile corpului. Cardiomegalia și HTA sînt relativ frecvente. Tulburările circulatorii periferice, cînd există, pot favoriza ulcere la nivelul membrelor inferioare. Sindromul tumoral este prezent. Cefaleele sînt frecvente și asociate sindromului optochiasmatic se datoresc expansiunii endocraniene a tumorii hipofizare. Tulburările psihice se caracterizează prin astenie psihică, imaturitate psihică, obsesii sau melancolii, foarte rar, crize de violență. Tulburările hormonale și metabolice sînt asemănătoare cu cele din acromegalie. În unele cazuri se asociază infantilismului un grad de obezitate, sau ca o complicație tardivă în formele severe, diabet zaharat și caşexie hipofizară.

Etiopatogenie. Forme clinice sînt următoarele: gigantismul, gigantoacromegalia (fig. 49) și gigantismul cu eunucoidism. Cînd hipersecreția somatotropă se instalează înainte de închiderea cartilajelor de creștere se realizează gigantismul. Dacă excesul hormonal continuă după închiderea acestora, apare gigantoacromegalia. Gigantismul asociat cu eunucoidism este corelat scăderii precoce a FSH, LH. Afecțiunea apare la toate rasele și predomină la bărbați. Factorii genetici pot fi luați în considerație. Morfologia tumorilor este asemănătoare acromegaliei.

Diagnosticul se susține pe aceleași criterii ca la macrosomia hipofizară a adultului.

Diagnosticul diferențial se face cu hipertrofia staturală cu caracter familial, din obezitatea infantilă prin aport alimentar crescut și din hipertiroidism. Se vor exclude macrosomia epifizară și hipertrofiile din tulburările pubertare. Astfel, gigantismul cerebral, sindromul Sotos, determinat de o pu-

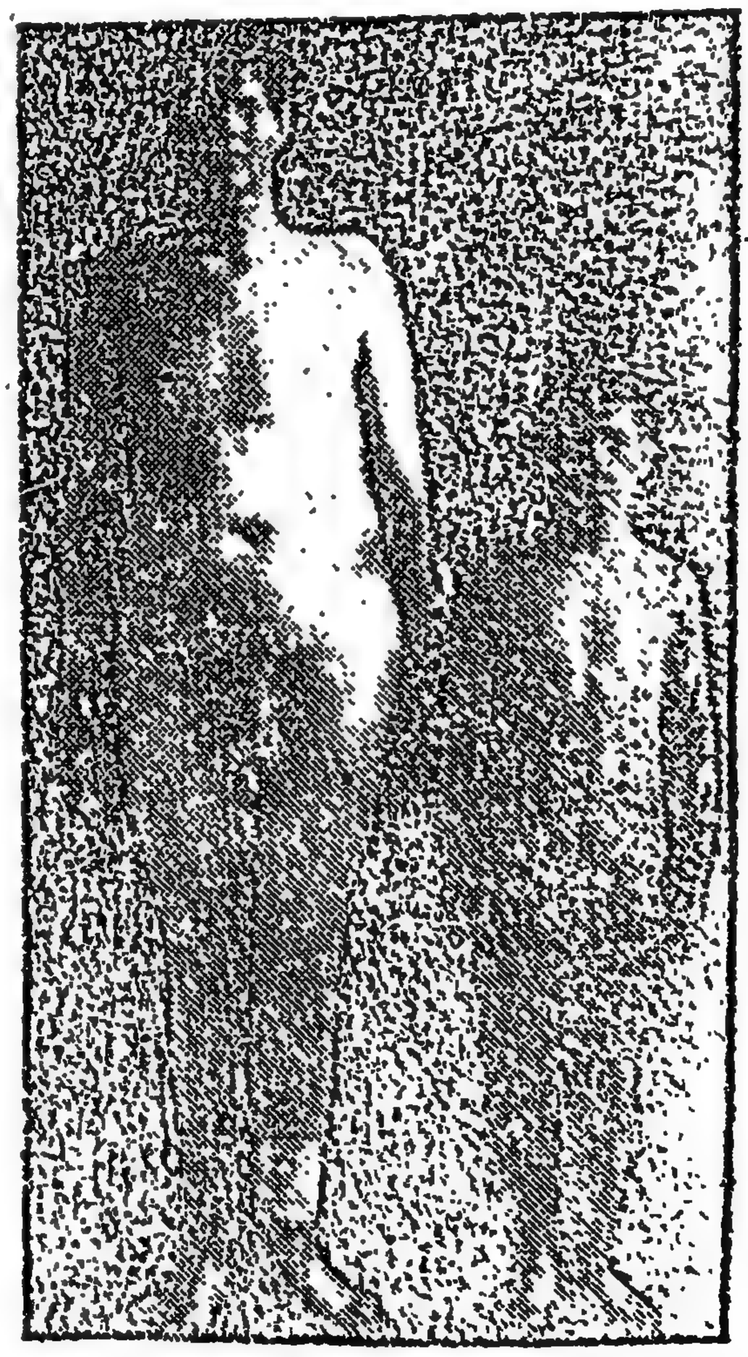


Fig. 49. Gigantoacromegalie: cazul Gogea Mitu (224 cm — înălțime, 150 kg — masa corporală) în comparație cu un individ normal (colecția Maria Trancu Reiner).

Scanned with OKEN Scanner

bertate precoce, se caracterizează prin creşterea accelerată scheletică şi musculară, HGH normal, fără disfuncţii tiroidiene şi adrenale. În sindroamele de virilizare şi sindromul adrenogenital, în stadiile iniţiale există accelerarea creşterii, cu scurtarea distanţei pubis-sol, hirsutism, malformaţii de tract genital. În sindromul Klinefelter (47, XXY) aspectul este eunucoid, testiculele sînt mici şi există ginecomastie. Sindromul XYY se caracterizează prin creşterea testosteronului, uneori intelect deficitar şi tulburări de comportament. În homocistinurie, fenotipul este asemănător sindromului Marfan; există o întîrziere mentală, homocisteină în urină, boală tromboembolică. În lipodistrofia totală ţesutul adipos este absent; sînt prezente hipertrofie musculară, diabet zaharat, hiperlipidemie, hepatomegalie, dezvoltarea organelor genitale, iar HGH este crescut.

Tratamentul este asemănător cu cel aplicat la acromegali. În forme de gigantism cu eunucoidism, pentru insuficienţa testiculară se administrează propionat de testosteron 25 mg. i.m., la 2—3 zile, apoi testolent 100 mg i.m. la 10—14—21 zile. În insuficienţa ovariană se pot administra progestative de sinteză: endometril, 1—2 tb./zi, 14—21 zile sau progesteron. Tratamentul se asociază, dacă este cazul, cu hormoni tiroidieni şi hormoni steroizi suprarenali.

Profilaxia gigantismului se face prin evitarea excesului alimentar în timpul copilăriei şi pubertăţii, cu controlul sistematic al creşterii între 7—16 ani. Tratamentul tulburărilor endocrine periferice, al infantilismului sexual, poate avea rol în prevenirea gigantismului.

Incapacitatea de muncă poate fi permanentă sau temporară. În alegerea locului de muncă, se va ţine seama de astenia fizică şi complexele de inferioritate pe care aceşti pacienţi le prezintă. Ei au dificultăţi de adaptare profesională şi familială.

Evoluţia, lentă sau rapidă, este corelată sindromului tumoral şi endocrino-metabolic asociat, cît şi factorilor din mediul extern şi intern. Se complică evoluţia cu infecţii intercurente, tuberculoză pulmonară, comă diabetică.

ADENOMUL PITUITAR HIPERSECRETOR DE PROLACTINĂ
(PROLACTINOMUL)

A. GRIGORESCU, C. EŞANU

Frecvenţa tumorilor secretante de prolactină este de 30—40% din totalul tumorilor pituitare. Concentraţia prolactinemiei este crescută peste 100 ng/ml, deşi se întîlnesc tumori cu valori mai scăzute. Prin radiografia fosei pituitare se evidenţiază cele mai multe adenoame. Radiografia axială computerizată vizualizează şi microadenoamele (cu diametrul mai mic de 10 mm). Testele dinamice de stimulare cu TRH, supresie cu bromocriptină, metergolină, L-dopa ar putea eventual diferenţia formele de hiperplazie a celulelor prolactinice de adenomul prolactinic constituit. Diferenţierea nu este sigură, deoarece prolactinomul îşi păstrează, în general, dependenţa de factori stimulatori şi supresori hipotalamici.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic: — *galactoreea* (lactoreea) spontană sau la presiunea glandei mamare (de obicei, cîteva picături de lapte, mai rar ejecția în jet) trebuie diferențiată de scurgerea unor picături de serozitate sau a unui produs hemoragic. Glanda mamară nu este esențial modificată;

— *amenoreea* sau dereglarea ritmului menstrual însoțește frecvent galactoreea, constituind sindromul de galactoree-amenoree. Sînt și cazuri în care cele două simptome, galactoreea și amenoreea, sînt simptome izolate, cu sau fără hiperprolactinemie.

— *anovulația* și deci *infertilitatea* sînt frecvent întîlnite, deși nu sînt obligatorii. Se asociază, de obicei, cu obezitate, hirsutism, modificări psihice (sindrom depresiv de intensitate variabilă, libidou scăzut, frigiditate).

Etiopatogenie. Amenoreea și anovulația se datoresc inhibiției secreției de GnRH de către prolactina în exces, avînd consecință scăderea secreției de gonadotropine și deci, hipostimularea ovariană. Prolactina acționează (inhibitor) și direct la nivel ovarian. Dereglările hormonale pot de asemenea interveni. De pildă, hipotiroidia primară determină creșterea TRH (feedback pozitiv), care la rîndul lui determină stimularea secreției de prolactină; aceasta prin inhibiția GnRH determină scăderea producției de gonadotropi, nestimulare ovariană, anovulație, involuția tractului genital și amenoree sau spaniomenoree.

Estrogenii stimulează prolactina; administrarea îndelungată de anticoncepționale hormonale (estrogeni+progestageni) declanșează și întreține dezvoltarea unui prolactinom. Sarcina, prin concentrația crescută de estrogeni, poate declanșa sau stimula celulele prolactinice și deci apariția și evoluția unui adenom prolactinic.

Psihotropele administrate îndelungat produc de asemenea stimularea celulelor prolactinice.

Tratament. Se pot efectua tratamente majore de tipul roentgenterapiei hipofizare sau hipofizectomiei. Într-un procent crescut de cazuri, hiperprolactinemia poate rămîne sau reapărea, deși tumoarea nu recidivează după hipofizectomie. Asociat tratamentului radical sau ca unic tratament, se poate administra bromocriptină în doze variabile 5—10 mg/zi, în microadenoame (sau forme hiperplazice) sau adenoame de dimensiuni moderate și în doze de 10—30 mg/zi în macroadenoame. Acțiunea de tip dopaminergic a bromcriptinei (agonist al dopaminei) se realizează prin supresia secreției de prolactină, Prin tratamentul cu bromcriptină se obțin sistarea evoluției și, în doze mari, involuția tumorii hipofizare, dispariția galactoreei, reapariția ciclurilor menstruale și ovulația, cu posibilitatea realizării unei sarcini ce se dezvoltă normal. Efectele favorabile se răsfrîng și asupra sindromului psihic amintit (dispariția stării depresive, revenirea libidoului și normalizarea comportamentului sexual). Tratamentul trebuie efectuat timp îndelungat (mai mulți ani), întreruperea tratamentului fiind frecvent urmată de recidivă. Rareori apar în cursul terapiei incidente și accidente, cum sînt grețuri, vărsături, hemoragii digestive, hipotensiune arterială. Se recomandă ca după administrarea medicamentului pacientul să fie așezat o perioadă de timp în clinostatism. Este necesar să se înceapă tratamentul cu doze mici, crescîndu-se progre-

Scanned with OKEN Scanner

siv, pînă se ajunge la doza maximă. La începutul tratamentului toleranța unor pacienți este scăzută chiar la doze mici; ulterior organismul se poate adapta perfect medicamentului administrat.

Dacă există un adenom de dimensiuni mici și mama dorește foarte mult un copil, se poate permite sarcina sub control periodic al evoluției clinice și prolactinemiei și sub tratament cu bromergocriptină care nu este teratogenă. În numeroase cazuri de prolactinom sarcina a fost dusă la termen fără complicații sub tratament cu bromergocriptină.

Prolactinomul se întîlnește și la bărbat.

Frecvent apare hipoorhitismul cu scăderea sau absența fertilității (oligospermie), tulburări ale libidoului și tulburări ale dinamicii sexuale.

Tratamentul este același ca la femeie. Se observă efectul favorabil al bromcriptinei: antitumoral, restabilirea fertilității, corectarea tulburărilor de dinamică sexuală.

SINDROMUL NELSON

Acest eponim este aplicat afecțiunii caracterizată prin apariția unei tumori (adenom) bazofile hipofizare, hipersecretante de ACTH și β-LPH, care determină o pigmentare (melanodermie) progresivă și intensă a pielii. Afecțiunea urmează suprarenalectomiei bilaterale efectuată pentru tratarea bolii Cushing. Se consideră că o hiperplazie sau chiar un microadenom hipofizar este cauza bolii Cushing. Suprarenalectomia bilaterală, inducînd apariția hipocortizolismului, suspendă supresia secreției de ACTH și β-LPH, producînd apariția și dezvoltarea tumorii hipofizare cu celule corticotrope și beta-lipotropinice. Aceste tumori pot fi local invazive, modifică fosa pituitară, dar nu metastazează.

Supresia de ACTH și β-LPH nu se realizează nici după administrarea unor doze mari de dexametazone pentru că există un defect al receptorului celulei secretoare de ACTH și β-LPH, consecința fiind un feedback negativ ineficient. Totuși, în unele cazuri, prin administrarea unor doze mici de dexametazone seara se întîrzie creșterea tumorii. Dacă o tumoare hipofizară este evolutivă, iradierea sau hipofizectomia dau cele mai bune rezultate. Este necesar să facem profilaxia apariției acestor adenoame prin iradierea pre- sau imediat postsuprarenalectomie.

SINDROMUL DE FOSĂ PITUITARĂ GOALĂ

Hipofiza este parțial înlocuită cu lichidul cefalorahidian din care cauză, radiologic, fosa pituitară apare goală și mărită datorită presiunii intraselare crescute. Poate mima o tumoare hipofizară.

Hipofiza este comprimată și progresiv este scoasă parțial sau total din funcție. În aceste cazuri clinic apar fenomene de insuficiență hipofizară. Alteori, dar extrem de rar, clinic manifestă fenomene hiper-hipofizare oprite în evoluție.

Cauza sindromului nu este complet elucidată.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA PITUITARĂ
(HIPOPITUITARISM, PANHIPOPITUITARISM, HIPOHIPOFIZIE)

(Sindrom posthipofizectomie; panhipopituitarism postpartum — sindrom Sheehan; panhipopituitarismul copilului — nanism hipofizar)

A. GRIGORESCU și C. EȘANU

Insuficienta secreție, totală sau parțială a hormonilor hipofizari (adenohipofizari), determinată de leziuni primare ale adenohipofizei sau secundare tulburărilor hormonilor hipotalamici se manifestă clinic prin tulburări endocrinometabolice induse de hiposecreția hormonilor hipofizari și a glandelor hipofizodependente (corticosuprarenală, tiroidă, gonade).

Se folosește și termenul de insuficiență suprarenală, tiroidiană, gonadală secundară, cînd acest proces este indus de insuficiența hormonilor pituitari care reglează aceste glande (ACTH, TSH, FSH, LH).

Pe lîngă formele cu manifestare clinică evidentă, există și forme fruste sau subclinice, evidențiabile prin teste de laborator sau în condiții de stres.

Clasificare:

1. *Criteriul patogenic:*
— insuficiență hipofizară primară;
— insuficiență hipofizară secundară unei leziuni hipotalamice;
— insuficiență hipotalamo-hipofizară (ambele structuri sînt lezate concomitent).

2. *Criteriul complexității insuficienței:*
— insuficiență hipofizară globală (panhipopituitarism);
— insuficiență hipofizară limitată la unul sau mai mulți tropi hipofizari.

3. *Criteriul severității (gravității):*
— totală (forme severe);
— parțială (forme fruste).

4. *Criteriul vîrstei:*
— la copil și adolescent (organism în creștere) — nanism hipofizar;
— la adult.

5. *Criteriul etiologic:*
— *forme primare:*

A. necroza ischemică a hipofizei:
   1. postpartum (sindrom Sheehan);
   2. diabet zaharat;

B. tumori hipofizare:
   1. adenom nesecretant sau adenoame secretante care au suferit spontan infarctizarea (apoplexia hipofizară, metastaze în hipofiză cu punct de plecare extern);
   2. craniofaringiom;

C. traumatism craniocerebral al bazei craniului cu lezarea hipofizei;

D. hipofizectomie sau radioterapie (iatrogen) pentru tratarea cancerului endocrinodependent: ale glandei mamare, prostatei, ovarului etc. sau tratarea retinitei diabetice; hipofizectomia sau iradierea (externă, internă) a tu-

Scanned with OKEN Scanner

morilor hipofizare; insuficiența apare mai rar după iradierea externă („convențională") și mai frecvent după iradierea cu protoni și particule grele;

E. autoimun (apariția anticorpilor antihipofiză) se asociază cu anemia pernicioasă sau alte boli autoimune;

F. infecții, meningoencefalite (tbc, sifilis, postosteomielită, sinuzită, tromboflebita sinusului cavernos);

G. boli infiltrative: granuloase, sarcoidoză, histocitoza X, sindromul Hand-Schüller-Christian;

H. tumori sau formații paraselare care comprimă hipofiza (meningiom, gliom al nervului optic, anevrismul arterei carotide interne în porțiunea intracranială);

I. sindromul șeii turcești goale (empty sella syndrome);

— *forme secundare:*

A. distrugerea tijei pituitare:
1. traumatism;
2. compresiune de către tumoare sau anevrism;
3. chirurgical (iatrogen);

B. boli ale hipotalamusului sau altor centri ai sistemului nervos central:
1. traumatism;
2. inflamator (sarcoidoză);
3. infiltrativ, tezaurismoze (încărcare cu lipide);
4. tumori (primare, metastatice, limfoame, leucemie);
5. indus de hormoni (glucocorticoizi, steroizi gonadali) — ereează insuficiențe izolate;
6. toxici;
7. nutriționali (inaniție, obezitate);
8. anorexie nervoasă (forme avansate);
9. nanism psihologic.

Frecvența mai mare la femei — 65%; predomină în a 3-a și a 4-a decadă a vieții. Autopsiile efectuate la diabetici evidențiază leziuni hipofizare la 2%, deși de multe ori hipopituitarismul clinic lipsește. Frecvența reală este greu de stabilit, mai ales că există forme fruste sau parțiale care scapă diagnosticului curent. Considerăm însă că formele fruste și parțiale evidențiabile în condiții stresante sînt mult mai frecvente decît se apreciază în mod obișnuit.

SINDROMUL SHEEHAN
(INSUFICIENȚA PITUITARĂ POST-PARTUM)

Poate fi luat ca prototip al insuficienței hipofizare (panhipopituitarism).

Este vorba de o necroză pituitară post-partum sau post-abortum, urmare a șocului produs de un accident obstetrical, de obicei a unei hemoragii severe post-partum (sau intra-partum), care la rîndul său antrenează un colaps prelungit. Șocul asociat produce un spasm arteriolar sever în regiunea hipofizară (uneori și hipotalamică), implicînd arteriorele spirale din eminența mediană. Suferința hipofizară uneori se asociază

Scanned with OKEN Scanner

trombozei în regiunea vasculară hipofizară (hipotalamo-hipofizară), trombo-za fiind favorizată de estrogenii crescuți din perioada sarcinii. Suferința hipofizară este crescută post-partum, deoarece celulele pituitare sînt foarte active în timpul sarcinii — „celule de sarcină" (proliferarea și hiperplazia celulelor predominant producătoare de prolactină sînt stimulate de estrogenii crescuți).

Se observă infarctizarea hipofizei și atunci cînd nu există o hemoragie severă, considerîndu-se că apare o coagulare intravasculară difuză în sistemul vascular hipotalamo-hipofizar, printr-o tulburare a mecanismului de coagulare, ca în placenta praevia cu desprindere prematură a placentei. Consecutiv infarctizării apare o fibroză uneori cu persistența unor zone celulare ce pot reface parțial funcția hipofizară sub influența releasing hormonilor hipotalamici. Distrugerea concomitentă a unor centri hipotalamici face ca această refacere să nu se mai realizeze spontan. Prin lezarea centrilor hipotalamici ar putea apare spontan o simptomatologie de tip hipotalamic, cum este diabetul insipid, hipotiroidismul hipotalamic etc.

Apar grade diferite de lezare.

Panhipopituitarismul post-partum a fost inițial cea mai obișnuită cauză de hipopituitarism; cu ameliorarea practicii obstetricale frecvența bolii a scăzut.

Tabloul clinic (planșa II, A și B) reprezintă expresia clinică a deficiențelor hormonilor hipofizari și a glandelor hipofizodependente. Sindromul Sheehan este sugerat de apariția insuficienței hipofizare post-partum sau post-abortum.

La pacientele care supraviețuiesc perioadei de șoc post-partum, forța și vigoarea normală nu sînt recîștigate în puerperium și urmează o perioadă de debilitate cronică și semiinvaliditate.

Insuficiența hormonilor hipofizari se manifestă într-o anumită cronologie; se instalează o simptomatologie complexă, cu realizarea tabloului clinic complet.

Deficiența secreției de prolactină se remarcă imediat după naștere prin agalactie post-partum, cu imposibilitatea alăptării.

Insuficiența secreției hormonului de creștere (HGH) apare de asemenea precoce. Alterarea secreției hormonului de creștere la adult nu determină o simptomatologie clinică semnificativă. Totuși, efectele metabolice ale deficienței de HGH pot fi ușor demonstrabile. Hipoglicemia este compensată de inducerea hipoinsulinemiei, dar sensibilitatea la insulină este foarte mare (mai ales, că se asociază și deficitul de ACTH-cortizol). Se remarcă scăderea masei musculare (anabolism proteic diminuat) și scăderea energeticii musculare (prin diminuarea acizilor grași liberi în plasmă). Repararea plăgilor fracturilor osoase este întîrziată prin deficitul de HGH. Viscerele și pielea sînt atrofiate.

Insuficiența ovariană hipogonadotropă se manifestă prin amenoree post-partum cu involuția tractului genital (uter hipoplazic, mucoasa vaginală atrofică, organe genitale externe hipoplazice, depigmentarea labiilor; uneori — hipoplazia mamară și constant depigmentarea areolelor mamare (prin deficit de hormoni ovarieni). Foarte caracteristică este dispariția pilozității de tip sexual (pubiene, axilare, pe membre) prin deficitul hormonilor androgeni adrenali. Apar atrofia, paliditatea și ridarea excesivă a pielii. Adipozitatea de tip sexual (pe coapse, abdomen) diminuă parțial, fără să se realizeze slăbirea marcată întîlnită în sindromul Simmond (caşexia hipotalamo-hipofizară). Lezarea rareori masivă, con-

Scanned with OKEN Scanner

comitentă a hipotalamusului, ar putea să determine slăbire (caşexie). În raport cu aria hipotalamică lezată poate apărea şi un exces ponderal. Viaţa sexuală este afectată prin dispariţia libidoului, dispareunie, frigiditate.

Insuficienţa tiroidiană hipotircotropă. Se realizează insuficienţă tiroidiană secundară de origine centrală, deşi mixedemul ţesutului cutanat este mai puţin proeminent. Tiroida involuează morfologic şi funcţional. În 5—10 ani se instalează mixedemul secundar. Tegumentele sînt aspre, uscate, reci, au culoare palidă cu aspect de ceară (carotenodermie) mai puţin intensă ca în forma primară. Pacientele pot apărea prematur îmbătrînite din cauza ridurilor. Infiltratul mixedematos apare mai frecvent la nivelul pleoapelor, supra- şi subclavicular, dar cuprinde întreg tegumentul, musculatura şi viscerele. Vocea se îngroaşă, devine răguşită. Pilozitatea capului este rară şi casantă. Există o marcată intoleranţă la frig (printr-un metabolism scăzut). Caracteristice sînt modificările sistemului nervos: bradipsihie (ideaţie lentă şi săracă), bradilalie, somnolenţă, memorie deficitară, modificări digestive: inapetenţă, constipaţie, dischinezie biliară (hipotonia veziculei biliare).

Insuficienţa adrenală hipocorticotropă se instalează lent, obişnuit după mai mulţi ani. Hipotensiunea arterială este moderată, în comparaţie cu insuficienţa adrenală primară cronică. În condiţii de stres se poate instala colapsul. Adevărata criză de tip addisonian cu deshidratare şi tulburări electrolitice severe se întîlneşte rar, deoarece deficienţa de aldosteron este moderată, secreţia lui fiind parţial dependentă de ACTH.

Hiponatremia este obişnuită.

Semnele hipoglicemice (tremurături, transpiraţii etc.) nu apar decît în condiţii speciale (lipsa de aport glucidic, exerciţiul fizic exagerat, ingestia de alcool).

Diabetul zaharat preexistent se ameliorează prin apariţia insuficienţei hipofizare (deficit de hormoni hiperglicemianţi HGH şi cortizol).

Datorită deficienţei asociate a ACTH şi β-LPH apar depigmentarea tegumentelor, areolelor glandelor mamare şi lipsa de pigmentare la razele solare sau ultraviolete. Depigmentarea pielii este un simptom important, ajutînd să se facă diferenţiere de insuficienţa adrenală cronică primară, situaţie în care bolnavul prezintă melanodermie caracteristică.

Scăderea androgenilor adrenali (dehidroepiandrosteron şi androstendion) contribuie la scăderea libidoului şi căderea părului axilar şi pubian.

Deoarece alterarea secreţiei de ACTH este frecvent incompletă, pacientele ar putea prezenta simptome de insuficienţă adrenală numai în timpul perioadelor de stres (de exemplu, intervenţii chirurgicale, traumatisme, infecţii severe) şi ar putea rămîne nediagnosticate pentru o perioadă îndelungată.

Diabetul insipid se asociază rar; atunci cînd se manifestă este o mărturie a lezării hipotalamice (deficit de vasopresină).

INSUFICIENŢA PITUITARĂ IATROGENĂ (POSTHIPOFIZECTOMIE)

Hipofizectomia practicată în scop terapeutic în cazurile de cancer mamar diseminat sau în diabetul zaharat cu complicaţii vasculare severe induce panhipopituitarismul la om. Hipopituitarismul sever se produce

Scanned with OKEN Scanner

și în unele cazuri după extirparea tumorilor hipofizare și după unele procedee de iradiere locală.

Panhipopituitarismul postterapeutic netratat este incompatibil cu supraviețuirea, spre deosebire de panhipopituitarismul spontan în care resturile de țesut secretor permit, chiar fără tratament, o supraviețuire îndelungată. Primele simptome apar obișnuit după distrugerea a cel puțin 3/4 din țesutul pituitar.

În sindromul posthipofizectomie, fenomenele de insuficiență adrenală apar timpuriu; în primele două săptămîni, insuficiența este predominant cortizolică. Insuficiența tiroidiană apare mai tîrziu, după două luni, explicată prin rezervele hormonale din glanda tiroidă. Insuficiența gonadică se instalează progresiv. Tulburările metabolice mai importante sînt hipoglicemia, compensată în condițiile bazale prin hiposecreție insulinică și care apare manifestă în stres.

Diagnostic diferențial. *Anorexia nervoasă* este o malnutriție cronică atribuită tulburărilor de alimentație de origine psihogenă. Apare la femei între 15—25 ani. Nu este o entitate psihiatrică distinctă, ci o manifestare întîlnită în anumite boli psihice cum sînt psihonevroza și schizofrenia. Inițial nu sînt tulburări endocrine; cînd scăderea ponderală depășește 80% din greutatea ideală apare amenoreea, cu scăderea estrogenilor și atrofia vaginală; gonadotropii scad și răspunsul la GnRH scade (reversibil). Apare de asemenea o ușoară scădere a TSH-ului, hormonilor tiroidieni, ACTH-ului și cortizolului. Androgenii adrenali sînt suficienți pentru menținerea pilozității axilare. GH plasmatic este normal sau crescut.

Amenoreea endometrială post-partum survine foarte rar; nu sînt semne de insuficiență tiroidiană și corticosuprarenală.

Insuficiența adrenală primară: există melanodermie.

Hipotiroidismul primar, mai accentuat ca cel central, se poate asocia uneori insuficienței gonadice și insuficienței suprarenale. Diferențierea se face prin dozarea TSH-ului (crescut în insuficiența tiroidiană primară).

Bolile cronice hepatice pot crea o simptomatologie ce sugerează insuficiența hipofizară; testele hepatice și cele hipofizare sînt necesare pentru diferențiere.

Deficiențele izolate ale hormonilor pituitari vor determina o simptomatologie particulară în contextul existenței normalității celorlalți hormoni.

Profilaxie. Prevenirea sindromului Sheehan se realizează prin asistența corectă a femeii gravide, depistarea la timp a placentei praevia, asistarea corectă a nașterii pentru a nu se produce hemoragii mari, combaterea colapsului la naștere prin transfuzii și perfuzii, prevenirea și tratarea coagulării intravasculare diseminate.

Tratamentul corect și pe cît posibil conservator al tumorilor pituitare va reduce numărul de cazuri cu hipopituitarism iatrogen.

Tratamentul insuficienței hipofizare: ideal ar trebui substituiți hormonii pituitari deficienți, dificil de realizat, în practica clinică actuală pentru că: *a*) apar anticorpi care reduc acțiunea lor după o perioadă de tratament îndelungat; *b*) hormonii de origină umană se obțin cu mai mare dificultate în formă pură; *c*) din cauza vieții biologice scurte trebuie administrați mai frecvent; *d*) fiind hormoni proteici se administrează parenteral (mai dificil suportat de pacienți); *e*) sînt mai costisitori. Se preferă deci folosirea hormonilor glandelor reglate, care sînt relativ ieftini și administrabili pe cale bucală.

Scanned with OKEN Scanner

Intrucît regenerarea hipofizei este foarte mică tratamentul substitutiv va fi permanent. Subliniem că un tratament corect este compatibil cu o longevitate normală.

Insuficiența corticosuprarenală este corelată prin administrare de prednison 5 mg/zi (cortizol 25 mg/zi), intermitent-corticotrop sintetic (Cortosyn sau Synachten), avînd avantajul unui răspuns global și împiedicarea atrofiei adrenale.

Tratamentul cortizolic (sau cu analogi) este permanent și va precede cu cîteva zile tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni. O inversare a cronologiei poate precipita o criză de insuficiență adrenală.

Se măresc dozele de glucocorticoizi și eventual se administrează i.m. sau i.v. în condiții de stres, pentru a preveni o decompensare adrenală.

Dacă tensiunea arterială nu este mult scăzută, nu este necesar să se administreze mineralocorticoizi. Acești hormoni (mincortid 10 mg × 2 ori pe săptămînă i.m.) vor fi administrați numai dacă TA este mult scăzută (sub 9—10 cm Hg).

Alimentația va conține cantități obișnuite de sare.

Insuficiența tiroidiană este tratată cu doze medii de L-tiroxină sintetică 25—100 μg/zi.

Insuficiența gonadică va fi corectată cu doze adecvate de hormoni gonadali pentru corectarea deficiențelor pînă la vîrsta menopauzei (sau andropauzei). La femei se va folosi etinilestradiol 0,05 mg/zi/per os, 21 zile, la care se adaugă medroxiprogesteron 10 mg/zi per os, timp de 7 zile din a 14-a zi de la începutul tratamentului cu etinilestradiol. După 7 zile pauză se reia tratamentul cu etinilestradiol și medroxiprogesteron. Dacă apare menstruația după 3—6 luni de tratament, etinilestradiolul se administrează din a 5-a zi timp de 21 zile (a 5-a—a 25-a zi a ciclului), iar medroxiprogesteronul din a 14-a zi timp de 7 zile (a 14-a—a 21-a zi a ciclului) ca în ciclul menstrual fiziologic. Dozele de etinilestradiol și medroxiprogesteron pot fi mai mari sau mai mici în funcție de răspunsul organismului.

La pacientele tinere, fertilitatea (ovulația) poate fi obținută prin administrarea de FSH și LH de origine umană, după un prealabil tratament substitutiv estrogeno-progesteronic, care va normaliza troficitatea tractului genital și va pregăti endometrul pentru nidarea oului.

Prin acest tratament se obțin ameliorarea caracterelor sexuale secundare, dezvoltarea glandelor mamare, normalizarea troficității pielii, creșterea libidoului, ameliorarea stării psihice și prevenirea osteoporozei și aterosclerozei.

La bărbați, tratamentul substitutiv se face cu testolent, 100—400 mg pe lună.

Evoluție. Nerespectarea tratamentului sau acțiunea unor factori stresanți pot induce o stare de decompensare, manifestată predominant prin semne de insuficiență adrenală (inapetență, grețuri, vărsături, astenie, hipotensiune arterială) și în final, *coma hipopituitară*. Această comă este deosebită de cea din criza addisoniană, pentru că insuficiența este multiplă (suprarenală, tiroidiană, somatotropă etc.) cu manifestări hipoglicemice pregnante, ce determină uneori prin repetiție leziuni cerebrale. Clinic apar progresiv sau brusc adinamie, hipotensiune arterială, deshidratare, obnubilare, pierderea conștienței. Reactivitatea țesuturilor fiind foarte scăzută, un proces infecțios poate să nu fie asociat de febră.

Tratamentul comei panhipopituitare urmărește combaterea de urgență a hipoglicemiei, hipotermiei, atunci cînd există și substituirea hor-

Scanned with OKEN Scanner

monilor glandelor hipofizodependente, glucocorticoizi şi tiroidieni. Cortizolul reprezintă medicaţia de bază prin combaterea hipoglicemiei, a eventualelor tulburări electrolitice; favorizează diureza, trecerea lichidelor din sectorul intracelular în cel extracelular; contribuie la combaterea edemului cerebral prezent în coma panhipopituitară.

Se recomandă de urgenţă:

1. perfuzie 500 ml ser fiziologic cu 5% glucoză la care se adaugă hidrocortizon hemisuccinat 100 mg la 8 ore şi hidrocortizon sau cortizon acetat 50 mg i.m. la 6 ore pînă la reechilibrare, după care se scade treptat doza pînă la cea de substituţie fiziologică;

2. dacă există hipotermie pacienţii sînt menţinuţi într-o cameră caldă şi sînt acoperiţi cu pături. Nu este recomandabilă o încălzire externă, pentru că produce vasodilataţie periferică;

3. triiodotironină 5 μg la 8 ore în perfuzie lentă. În general este mai bine suportată decît în coma mixedematoasă;

4. în formele hipertermice sau chiar afebrile se adaugă antibiotice sau medicaţie specifică pentru combaterea unui eventual factor infecţios.

Tulburările electrolitice de tip hiponatremie, hipocloremie, manifestate prin colaps cardiovascular şi prăbuşire tensională, sînt mai rar întîlnite în insuficienţa pituitară.

Terapia de întreţinere vizează substituţia deficienţelor glandelor hipofizodependente.

Preventiv se are în vedere stabilirea cu grijă a dozei necesare de hormoni corticoizi. În condiţiile unui stres se măreşte doza de cortizol (prednison) sau se administrează tratamentul intramuscular (cortizol acetat 100 mg).

În condiţiile unui stres puternic sau înaintea unei intervenţii chirurgicale se va administra medicaţia după schema tratamentului crizei de insuficienţă adrenală acută.

Prognosticul este favorabil qvoad vitam şi qvoad functionem, dacă se instituie terapia adecvată. Este indicată pensionarea sau o muncă uşoară.

Răspunsul la tratament este foarte bun dacă maladia nu este foarte veche (şi nu au apărut tulburări de receptivitate). Pacientul cu hipopituitarism sever poate fi transformat într-un membru activ al societăţii. Prognosticul unei vieţi lungi şi folositoare este excelent.

MICROSOMIA PITUITARĂ
(NANISMUL HIPOFIZAR. PANHIPOPITUITARISMUL PREPUBERAL)

Microsomia pituitară este o tulburare de creştere şi dezvoltare, realizată prin insuficienţa secretorie, totală sau parţială, de hormon somatotrop. Deficienţa izolată de hormon de creştere este rară; obişnuit se asociază cu insuficienţa altor tropi hipofizari (LH, FSH, TSH, ACTH), realizîndu-se astfel un tablou clinic complex, caracterizat prin stagnarea în creştere (nanism relativ armonic), infantilism sexual, cu dezvoltarea aproape normală a inteligenţei.

O patologie similară poate fi realizată prin deficit de somatomedine sau prin tulburări de receptivitate (pseudononanism pituitar).

Scanned with OKEN Scanner

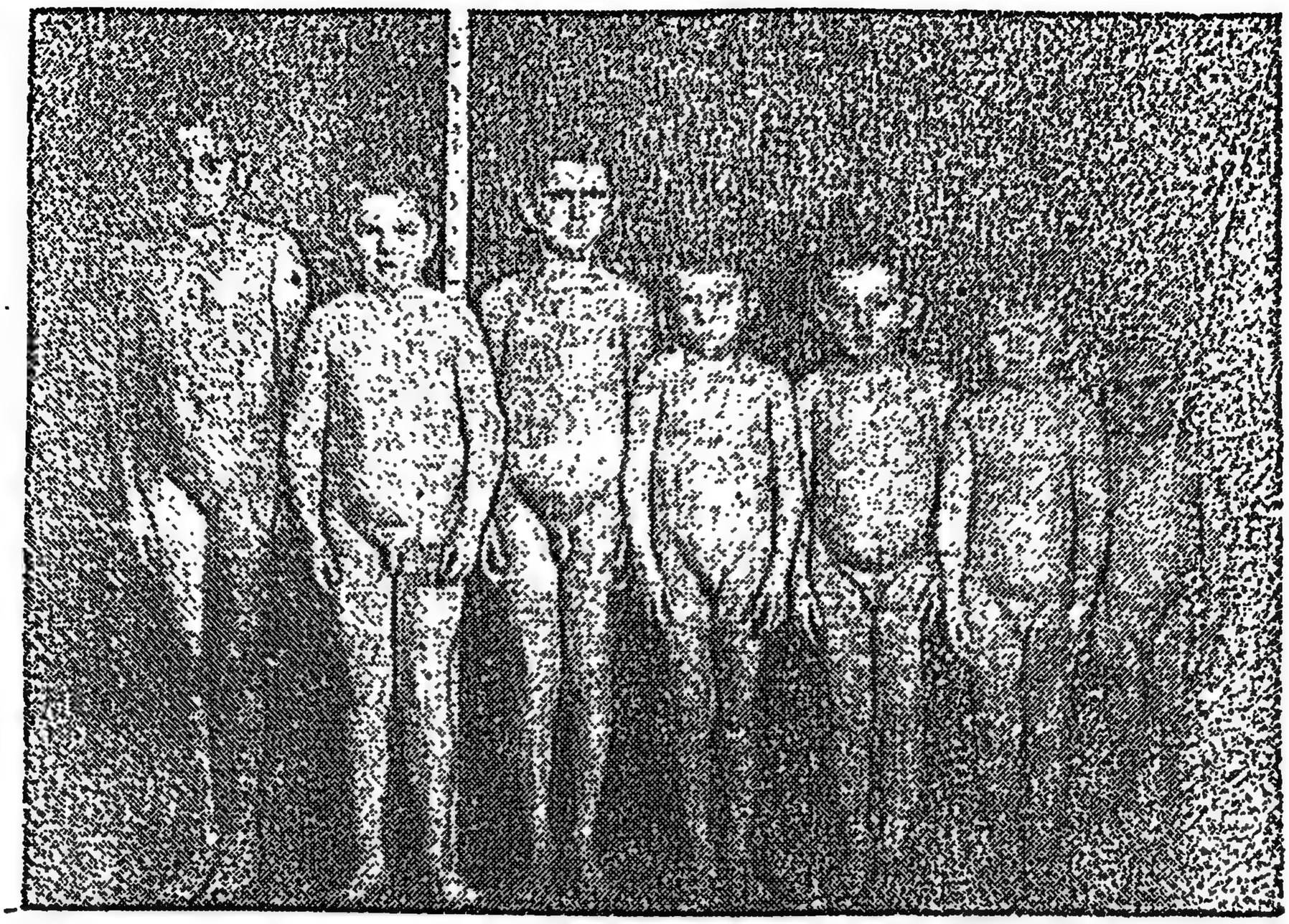


Fig. 50. Nanism pituitar la pacienți de diferite vîrste (de la stînga la dreapta: 18, 18, 15, 15, 14, 13 și 12 ani).

Semiologie. La naștere copilul este obișnuit, de dimensiuni normale. Deficitul de creștere se evidențiază de obicei la vîrsta de 2—3 ani.

Proporția segmentelor se menține aproximativ aceeași ca la un copil de vîrsta corespunzătoare înălțimii. Se realizează astfel un nanism de *tip armonic*, pentru vîrsta înălțimii (fig. 50). Proeminențele osoase sînt slab dezvoltate. Masivul facial este rotund, mai rar triunghiular și hipotrofic. Mandibula este hipoplazică, dinții mici și încălecați prin nedezvoltarea maxilarului și mandibulei. Nasul este mic, ochii apropiați, expresivi. Trăsăturile feței sînt șterse, cu pielea fină, depigmentată, cu efelide și pete pigmentare în fluture pe obraji, de o parte și de alta a nasului. Pielea prezintă tulburări distrofice, cute mici fine (gerodermă), dînd aspect de îmbătrînire precoce. Pilozitatea de pe față este absentă sau redusă la un puf, la vîrsta la care în mod normal trebuie să existe; absența pilozității sexuale accentuează și mai mult aspectul infantil. Părul capului este moale, fin și mătăsos. Laringele este mic; vocea infantilă rămîne subțire și după pubertate. Pe trunchi se depozitează țesut adipos în cantitate moderată. În rare cazuri este mai abundent și dispus în regiunea șoldului și abdomenului ca în sindromul adiposogenital, datorită afectării hipotalamice. Obezitatea împreună cu faciesul rotund de copil mic realizează adesea un aspect „de păpușă". Pielea pe torace este fină, transparentă, uscată, prin care se vede o circulație venoasă mai abundentă. Extremitățile sînt mici (acromicrie), uneori cianotice, cu aspect marmorat. Viscerele sînt de asemenea nedezvoltate (microsplahnie). Înfățișarea bolnavului cu scheletul nedezvoltat și musculatura nereliefată dă organismului un aspect gracil.

Dezvoltarea osoasă este deficitară și întîrziată; cartilajul de creștere persistă mult timp la o vîrstă cînd ar trebui să dispară; nucleii de osificare sînt mici și nedezvoltați.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea sexuală. Caracterele sexuale primare şi secundare sînt nedezvoltate. Pubertatea nu se instalează; alteori apare incomplet şi foarte tîrziu, cu unele caractere schiţate şi disociate (în cazuri extrem de rare, cînd secreţia de hormoni gonadotropi este nealterată, pubertatea apare la timp şi complet).

Tulburări determinate de insuficienţa celorlalţi tropi hipofizari. Frecvent se asociază fenomene discrete de hipotiroidism.

Pacienţii sînt, comparativ cu severitatea distrofiei, stenici, deşi insuficienţa hipofizară este de cele mai multe ori globală. Rareori au tulburări comparabile cu acelea din sindromul Sheehan, cu astenie, crize hipoglicemice spontane şi pierderea în greutate. Au o mare sensibilitate la insulină. Fac cu uşurinţă crize hipoglicemice pînă la comă, după administrarea acestui hormon, în doze mici. Anabolismul proteic este scăzut.

Diagnosticul deficienţei de hormon de creştere este bazat în parte pe demonstrarea că nivelul hormonului de creştere nu creşte ca răspuns la cel puţin unul din stimulatorii notaţi mai jos. În general, o creştere a nivelului poststimul al HGH de 7 ng/ml sau mai mult este considerat normal şi mai puţin de 5 ng/ml este subnormal.

Dezvoltarea psihică. Inteligenţa este aproape normală cu excepţia cazurilor la care coexistă unele leziuni cerebrale. Pacienţii au infantilism psihic şi comportament pueril, sînt timizi şi retraşi. Fac complexe de inferioritate însoţite în unele cazuri de stări depresive, în special în perioada vîrstei pubertăţii.

Tulburările hipotalamice se manifestă uneori prin asocierea de obezitate discretă şi diabet insipid. Opsiuria este observată de asemenea probabil prin lipsa de antagonizare a vasopresinei în contextul insuficienţei de hormoni corticoizi şi tiroidieni.

În microsomia cu tumori hipofizare, pacienţii prezintă semnele sindromului tumoral intracranian. În sechelele de meningoencefalită apar semnele caracteristice ale acestei afecţiuni.

Investigaţii de laborator. 1. *Dozarea radioimunologică* a HGH este decisivă în diagnosticul microsomiei pituitare. Cantităţile de hormon sînt în grade diferite scăzute pînă la zero. Testele de stimulare sînt necesare pentru diferenţiere; după administrarea de insulină, arginină sau după efort standardizat nu se produce creşterea hormonului somatotrop (tabel 18).

2. Ceilalţi glandulotropi hipofizari dozaţi prin metode radioimunologice (ACTH şi TSH) sînt scăzuţi sau normali în raport cu forma clinică. In practică recurgem şi la testele indirecte, de evaluare a insuficienţei glandelor periferice. În nanismul idiopatic, scad T_4 şi cortizolul.

3. *Glicemia* de bază este scăzută: 70—80 mg/dl.

4. Proba *hipoglicemiei* induse cu insulină trebuie practicată cu prudenţă. Administrarea de insulină 1 U/20 kg/corp i.v. produce, la individul normal, o scădere a glicemiei moderate cu revenirea curbei glicemice în timp de 3 ore. În nanismul pituitar scăderea este accentuată, peste 50% din valoarea iniţială, şi nu revine după 3 ore la nivelul iniţial. Se dozează concomitent HGH care nu creşte în nanismul hipofizar. Se recomandă supravegherea atentă a copilului pentru prevenirea comei hipoglicemice.

5. *Dozarea somatomedinelor* arată un nivel scăzut. Injectarea GH determină creşterea somatomedinei C cu vîrful de secreţie la 12—20 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18

Teste clinice pentru aprecierea secreției hormonului de creștere (HGH) (după Van Wyk, Underwood)

Test	Condițiile testului — dozaj	Timpul răspunsului hormonului de creștere
Insulină	Insulină cristalină 0.05—0.1 U/kg (iv)	45—75 minute
Arginină	l-Arginina monoclorhidrică soluție 5—10%, 0,5 g/kg (30 g pentru adulți) perfuzat în 30 minute	60—120 minute
Efort fizic	Magnitudinea răspunsului HGH este corelată cu intensitatea exercițiului	20 și 40 minute după ce a început exercițiul
Glucagon	0,03 mg/kg IM sau SC (maximum 1 mg)	120—180 minute
Somn	Creșterea HGH survine cu apariția somnului adînc (stadiul 3,4 EEG)	Vîrful (peak-ul) inițial în timpul unei ore după debutul somnului adînc
L-dopa	0,5 mg/1,73 m^2 oral; răspunsul HGH este adesea ameliorat prin administrarea în prealabil a unor doze (0,25 mg/1,73 m^2) de L-dopa, timp de una sau mai multe zile înainte de doza test.	30—120 minute
Propranolol	30—40 mg (copii 0,75 mg/kg) oral 30—60 min înainte de glucagon, insulină sau arginină.	Ca și cu stimulii primari

La copii cu insuficiență severă de GH, creșterea somatomedinei nu se realizează decît după un tratament mai îndelungat cu GH.

La copiii cu sidrom Laron, care au GH seric crescut dar cu deficiența receptorului somatotropinic al hepatocitului, nivelul somatomedinelor este sub normal și nu crește după administrarea de GH.

6. *Fosa pituitară* are dimensiuni normale sau reduse, raportate la dimensiunile corpului, cu tuberculul anterior nedezvoltat, cu o imagine asemănătoare literei grecești omega. Fosa pituitară normală nu exclude hipopituitarismul, dar un volum anormal de mic îl sugerează. În nanismul pituitar tumoral apar mărirea și deformarea fosei pituitare, erodarea lamei patrulatere etc. Sechelele inflamatorii apar sub forma unor calcificări în interiorul fosei pituitare.

7. În formele tumorale *examenul oftalmologic* evidențiază stază papilară și semne de compresiune pe chiasma optică în anumite etape ale dezvoltării tumorale.

8. *Radiografia oaselor craniene și a mîinii:* nucleii de osificare apar mici și nedezvoltați, mult sub vîrsta cronologică. Cartilajele de creștere pot rămîne deschise peste vîrsta de 20—25 ani.

Forme clinice. Complexitatea bolii impune clasificarea formelor clinice după variate criterii:

1. *nanism hipofizar primar*, fără participarea hipotalamusului sau a altor centri cerebrali; 2. *nanism secundar*; 3. *nanism hipotalamo-hipofizar*; 4. *forma hipotalamică* (uneori hipofiza poate fi intactă, insuficiența fiind datorată unei leziuni hipotalamice); sînt prezente simptome ce trădează participarea hipotalamusului; a. îngrășare moderată, alteori accentuată cu distribuție de tip ginoid, realizînd un adevărat „sindrom Babinski-Fröhlich", cu statura foarte mică (nanismul lipodistrofic); b. nanism asociat cu *diabet insipid*. Poate fi interesat numai somatotropul izolat (de obicei, formă familială); se realizează astfel forma cu diferențiere somatică, osificare și instalarea pubertății, concordante cu vîrsta cronologică (adult în miniatură).

Scanned with OKEN Scanner

În ambele forme, cea hipotalamică şi cea hipofizară pură, se evidenţiază nanisme cu semne mai accentuate de hipotiroidie, cu uşor infiltrat de tip mixedematos fără intensitatea simptomatologiei din mixedemul primar (forma hipofizo-tiroidiană). Se poate diferenţia similar forma cu insuficienţă suprarenală mai accentuată.

După etiologie există o formă: a. lezională; b. idiopatică; c. secundară afecţiunilor viscerale (cu interesare concomitentă a somatotropului); d. constituţională (ereditară).

Clasificarea nanismului pituitar:

A. boală pituitară primară:
   a. hipopituitarism monotrop;
   b. hipopituitarism pluritrop;
B. insuficienţă hipofizară secundară disfuncţiilor hipotalamice (lezională sau funcţională):
   a. hiposecreţie de RH—HGH;
   b. hipersecreţie de somatostatină:
   — se adaugă disfuncţia altor hormoni hipofiziotropi sau altor tulburări hipotalamice;
   — deficienţe psihoafective;
C. hormon somatotrop endogen ineficient;
D. rezistenţa celulei (organului ţintă):
   a. hiposecreţia de somatomedine cu GH normal sau crescut (tip Laron);
   b. tulburarea receptorului somatomedinic şi somatotropic în celula ţintă.

Evoluţie. Fără tratament, copilul rămîne pitic şi nediferenţiat sexual; pubertatea nu apare. La vîrsta adultă apar precoce semne de senescenţă. Rezistenţa la factorii stresanţi (infecţii, traumatisme) este scăzută. Longevitatea este redusă, deşi s-au citat bolnavi ce au trăit pînă la 60—70 ani. Tumorile lojei hipofizare şi ale regiunilor vecine pot produce fenomene de compresiune şi prin extensiunea procesului tumoral conduc la exitus.

Etiopatogenie. Orice agent morbid care produce leziuni în hipotalamus şi hipofiza anterioară în perioada copilăriei determină apariţia insuficienţei pituitare somatotrope sau plüritrope cu încetinirea creşterii şi diferenţierii somatosexuale. Leziunile distructive pot determina multiple deficienţe hormonale şi metabolice, aşa cum o arată diversitatea formelor clinice.

Boala poate fi determinată de hiposecreţia HGH, prin lezare primar pituitară, dar şi prin tulburări ale secreţiei hormonilor hipofiziotropi hipotalamici (hiposecreţie de RH—HGH sau hiposecreţie de somatostatină). La rîndul ei, secreţia perturbată hipotalamică poate fi determinată de disfuncţii ale centrilor extrahipotalamici. Somnul insuficient, carenţele afective, factorii psihosociali induc, în ultimă instanţă hiposecreţia de GH. Alimentaţia proteică deficitară poate afecta creşterea şi prin inducerea unei hiposecreţii de GH.

Deficienţa hipofizară poate fi monotropă sau pluritropă. Lezarea hipotalamusului (cerebrală) mai largă poate interesa şi alţi centri în afara „ariei hipofizotrope", cu repercusiuni de amploare diferită (vezi patologia hipotalamică).

Nanismul pituitar poate fi realizat şi prin existenţa unui HGH endogen ineficient biologic, printr-o secreţie scăzută de somatomedine (în con-

Scanned with OKEN Scanner

diţiile unui HGH normal sau crescut) ca în afecţiunile hepatice sau renale sau prin alterarea receptorului somatomedinei.

In deficienţa de proteine, nivelul crescut de GH este asociat cu nivelul scăzut de somatomedine. Realimentarea corectă induce creşterea gradată a somatomedinelor cu scăderea nivelului GH.

Leziuni diencefalohipofizare: a. tumori în regiunile hipotalamică sau ale lojei hipofizare; obişnuit cranio-faringiomul şi mai rar adenomul cromofob; b. *leziuni infiltrative* netumorale în regiunea bazei creierului (boala Hand-Schüller-Christian); c. *leziuni inflamatorii,* encefalite, meningo-encefalite şi arahnoidite bazale. Frecvent meningită tuberculoasă şi mai rar lues; d. *traumatisme craniene,* obstetricale sau de altă natură; e. *hidrocefalie* cronică; f. *malformaţii diencefalo-hipofizare;* g. *factor ereditar* — insuficienţa secreţiei HGH la anumite popoare (pigmeii) şi anumite familii.

Tulburările viscerale, nutritive, metabolice (tulburări în special ale metabolismului proteic) pot determina, de asemenea, scăderea secreţiei de HGH şi apariţia microsomiei.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele forme de nanism:

1. nanismul de origine endocrină;

a. *nanismul hipotiroidian* congenital este dizarmonic, cu deficit marcat de inteligenţă şi cu tablou clinic de insuficienţă tiroidiană;

b. *precocitate sexuală:* se realizează prin hipersecreţie de hormoni gonadotropi (nanism hipergonadotrop descris de C. I. Parhon), mai rar prin tumori secretante gonadice (ovar, testicul). *Pseudoprecocitatea sexuală* se realizează prin secreţie în exces de hormoni androgeni adrenali (sindrom adrenogenital). Într-o primă etapă, ritmul creşterii este mai accelerat şi copiii depăşesc normalul în înălţime; concomitent se produce însă maturarea osoasă precoce, cu închiderea cartilajelor epifizare; din această cauză, creşterea încetează înainte ca înălţimea şi proporţiile normale să fie atinse. Se realizează astfel un nanism dizarmonic;

c. *întîrzierea momentului apariţiei pubertăţii* se caracterizează printr-o creştere deficitară tranzitorie, pubertatea instalîndu-se mai tîrziu;

d. *diabetul pancreatic,* netratat sau incorect tratat, determină apariţia nanismului, infantilismului, adipozităţii şi hepatomegaliei;

e. *hipoparatiroidismul cronic* alterează creşterea prin tulburarea metabolismului fosfocalcic;

2. nanismul primordial sau *genetic:* copiii se nasc cu greutate mică, la termen, iar alţii prematuri. Rămîn mici prin deficit izolat de HGH, dar se maturizează în timpul adolescenţei (adulţi în miniatură). *Tipul progeroid* (îmbătrînire precoce) este caracterizat prin intensitatea fenomenelor de senescenţă;

3. nanismul prin lipsa de receptivitate a cartilajului de creştere şi a ţesuturilor la acţiunea factorilor stimulatori ai creşterii:

a. *condrodistrofia,* cu forma majoră *acondroplazia,* sînt formele cele mai bine cunoscute şi caracteristice din această categorie (fig. 51);

b. *sindromul Turner* — agenezia gonadică: sindrom plurimalformativ de origine genetică. Secreţia de somatotrop este normală, dar lipseşte receptivitatea cartilajului de creştere la acest hormon;

c. *pseudohipoparatiroidismul;*

4. bolile nutriţionale metabolice, viscerale, pot provoca nanisme şi infantilism. Aici se înscriu: tulburările digestive cronice (celiachie), fibroza chistică a pancreasului, carenţele alimentare, anomaliile congeni-

Scanned with OKEN Scanner

tale renale, rinichiul polichistic și nefropatiile, glicogenozele, cardiopatiile congenitale și bolile pulmonare cronice cu anorexie.

Tratamentul curativ și profilactic. Profilaxia este posibilă în formele clinice unde etiologia și patogenia sînt bine cunoscute. Profilaxia nanismului de origine inflamatorie mai ușor de făcut se realizează în cadru larg de combatere al acestor boli.

Tratamentul curativ va fi condus pe baza a trei principii directoare: înlăturarea factorilor care vatămă sau dereglează sistemul neurohipofizar, administrarea substanțelor asimilatoare, stimulente ale creșterii cu caracter substitutiv hormonal și aplicarea unui complex de măsuri de cruțare, pentru a permite ca organismul deficitar să poată recupera întîrzierea în dezvoltare. Pentru stimularea creșterii, tratamentul de electie îl reprezintă hormonul de creștere extras din hipofize umane. În viitor, există posibilitatea obținerii pentru uz clinic a hormonului produs prin tehnologia recombinant DNA. HGH este eficient prin acțiunea de stimulare a anabolismului proteic și proliferarea cartilajului de creștere, fără a produce în același timp maturarea osoasă și fuziunea cartilajelor epifizare. Se remarcă o mare variabilitate individuală a răspunsului la tratament. Creșterea în primul an este foarte bună (8—12 cm). In anii următori, creșterea se menține însă într-un ritm mai scăzut. Uneori apar anticorpi la somatotrop care-i diminuează efectul.

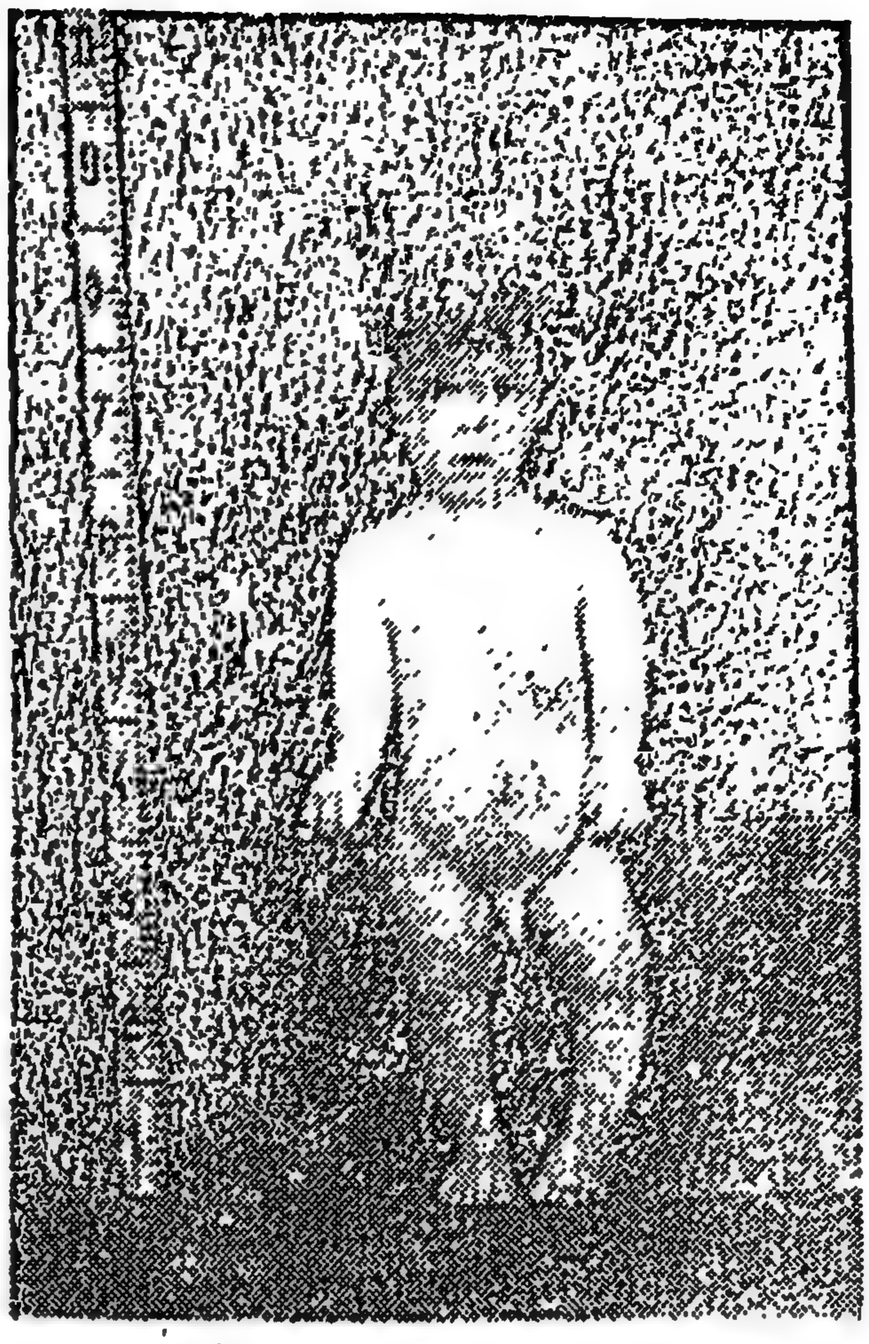


Fig. 51. Nanism condrodistrofic.

Apariția anticorpilor în mică concentrație nu reprezintă un imperativ de întrerupere a tratamentului. Cu acest tratament se poate ajunge la o înălțime normală sau aproape normală.

Tratamentul poate fi indicat pînă la 20 sau chiar 25 ani, cu condiția prezenței cartilajelor epifizare deschise.

Pentru obținerea unui rezultat optim, tratamentul trebuie început cît mai timpuriu posibil, cînd cartilajele de creștere sînt mult mai fertile și răspund puternic la hormonul administrat.

Doza și ritmul de administrare variază, după diferiți autori, după puritatea preparatului și disponibilitatea hormonului*. Se administrează HGH pur intramuscular 2 mg, de 2—3 ori pe săptămînă. Răspunsul este spectacular: în primul an creșterea poate fi de 8—12 cm. În următorii ani răspunsul este din ce în ce mai mic. Se recomandă în acest caz creșterea dozei și continuarea tratamentului 3—4 ani, pînă ce viteza de creștere ajunge 2,5—5 cm/an. În cursul tratamentului progresia vîrstei osoase este paralelă cu aceea a vîrstei staturale în formele idiopatice; ea este mult mai lentă în craniofaringiom. Vîrsta osoasă nu este accelerată prin tratamentul cu HGH.

---

* 1 mg HGH = 2 U.I.

Scanned with OKEN Scanner

Androgenii anabolizanți stimulează creșterea, dar, în același timp, produc maturare osoasă cu închiderea prematură a cartilajelor de creștere. Se administrează androgeni anabolizanți 1 mg/kg masă pe lună la ambele sexe. Se urmăresc semnele de sexualizare și, prin radiografii, nucleii de osificare, pentru a evita o maturare osoasă înainte de corectarea distrofiei. Este un tratament mult mai puțin eficace ca cel cu HGH.

Cînd există o insuficiență gonadotropă, pacientul care atinge vîrsta osoasă corespunzător debutului pubertății normale trebuie să primească în același timp cu HGH un tratament cu *hormoni sexuali* în doze moderate. Se obține astfel echivalentul unui puseu de creștere pubertară. Dozele recomandate la băiat sînt de 100 mg/lună injecții i.m. testosteron retard (testolent), iar la fete, cicluri artificiale cu 10, apoi 20 μg etinilestradiol/zi, la 21 zile pe lună. Se asociază tratamentului cu hormon de creștere, hormoni tiroidieni în doze mici, în formele cu hipotiroidie, în funcție de intensitatea insuficienței tiroidiene sau a toleranței individuale, l-tiroxină (0,12 mg/m²/24 h). Tratamentul tiroidian în absența tratamentului cu HGH este în principiu contraindicat, deoarece el accentuează vîrsta osoasă mai mult decît creșterea. La pacienții cu un grad mai accentuat de insuficiență adrenală este recomandabil să se înceapă cu doze mai mici și să fie precedat de tratament cu prednison 5 mg/zi. În formele fruste și medii de hipoadrenalism este preferabil a nu se institui tratament cu corticoizi, deoarece ar precipita maturarea osoasă. Cortizolul administrat în doze de 20 mg/m² reduce viteza de creștere.

În condiții de stres (intervenții operatorii, boli infecțioase, traumatisme) se administrează cortizol (sau derivați în doze mari). Tratamentul cu adiuretin (desmopresin) este necesar în microsomia asociată cu diabet insipid. În viitorul apropiat, cînd vom dispune de cantități suficiente de somatotrop releasing hormon, se va putea face un tratament eficient în formele de nanism de origine hipotalamică cu hipofiza intactă.

Copiii cu „adolescență întîrziată", avînd statura mică considerată constituțională, au un GH la limita inferioară a normalului. Acești copii răspund la tramentul cu GH, dar necesită doze mai mari ca cei cu deficiență severă.

La copiii cu nanism determinat de factori psihosociali inadecvați, plasarea într-un mediu mai puțin ostil, în mai mare securitate, permite restaurarea funcției lor pituitare.

Cazurile care prezintă rezistența la GH (sindrom Turner, întîrzierea creșterii intrauterine, condrodisplazie, boli renale, pulmonare, cardiace, nanisme de tip Laron și malnutriție calorică) nu beneficiază de tratamentul cu GH.

După îndepărtarea craniofaringiomului, unii copii dezvoltă hiperplazie patologică și obezitate însoțită de creșterea normală și concentrație normală de somatomedine.

Se recomandă încadrarea socială în profesii adecvate posibilităților lor biologice și gradului lor de eficiență. Fiecare caz de microsomie pituitară trebuie tratat, din acest punct de vedere, pe baza unei expertize competente, cu multă înțelegere și cooperare, din partea familiei și a bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

GLANDA PINEALĂ

M. COCULESCU

HORMONOLOGIA

Glanda pineală este o glandă endocrină endocraniană, care la mamifere și om reprezintă unul dintre sistemele neuroendocrine circumventriculare (diferențiate din ependimul ventriculului trei cerebral), cu rol sincronizator, de organizare circadiană și sezonieră a funcțiilor cerebrale și endocrine fotoperiodic, în special a celor corelate cu reproducerea, cu ciclul somn-veghe și echilibrul electrolitic. Celulele glandei pineale (pinealocitele) nu sînt neuroni neurosecretori, dar, ca și feocromocitele medulosuprarenalei, sînt traductori neuroendocrini (Wurtman), adică transformă influxul neural mediat de neurotransmițători în secreție endocrină hormonală. Respectiv, epifiza cerebrală recepționează influxul nervilor simpatici (noradrenergici) ai ganglionului cervical superior, care poartă informații asupra ritmurilor biologice endogene (de la nucleul suprachiasmatic), sincronizate cu lumina mediului exterior (prin tractul retinohipotalamic), și îl transformă în secreție endocrină a hormonilor indolici și peptidici pineali. Fiind traductor neuroendocrin glanda pineală nu funcționează dacă este transplantată în afara conexiunii sale nervoase cu ganglionul cervical superior, deosebindu-se prin aceasta de celelalte glande endocrine.

La unii pești amfibii, reptile și în formă rudimentară la păsări, glanda pineală este în plus un organ senzorial cu rol în fotorecepție, așazisul ochi pineal. La mamifere și om pinealocitele au pierdut caracterul fotoreceptor și au numai rol secretor; ele sînt considerate paraneuroni și au mai multe dintre enzimele caracteristice sistemului APUD.

Glanda pineală (epifiza cerebrală) are denumirea datorită formei de con de pin.

Descrisă de anatomiști din antichitate (Herophilos din Egipt), glanda pineală a fost considerată de Cartesius (René Descartes) sediul sufletului („esprits animaux"); ulterior epifiza mamiferelor a fost considerată un organ vestigial, rudimentar, care și-a pierdut capacitatea senzorială remarcată la nonmamifere, și care se calcifică cu vîrsta; reconsiderarea funcțiilor pinealei în epoca modernă se datorește identificării hormonilor pineali indolici și a enzimelor necesare sintezei lor, ca și a hormonilor peptidici pineali. Melatonina a fost izolată de către Lerner (1958). Nu-

Scanned with OKEN Scanner

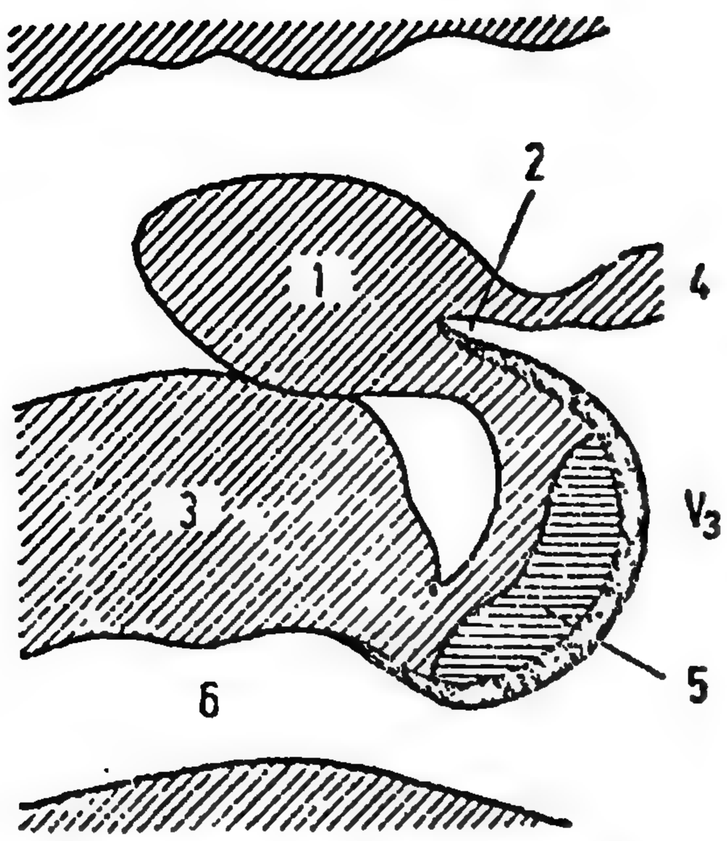


Fig. 52. Glanda pineală:

corpul pineal (*1*) se continuă cu tija, în mijlocul căreia se termină recesul pineal (2) al ventriculului 3 tapetat cu organul subcomisural (linia groasă); corpul pineal este așezat deasupra coliculilor cvadrigemeni (*3*), iar tija pineală se continuă cu comisura habenulară (*4*); comisura posterioară (*5*) delimitează comunicarea între apeductul lui Sylvius (*6*) și ventriculul trei cerebral (V_3) (modificat după M. Palkovits și colab., 1962).

merosi endocrinologi și fiziologi au căutat să purifice hormonii peptidici pineali, școala română avînd contribuții remarcabile în identificarea (1963) și studiul vasotocinei pineale, a sistemului izorenină-angiotensină pineală (1975—1977) și a efectului clinicoexperimental al extractului polipeptidic pineal cu acțiuni de tip insulinic, numit „crinofizin", care conține între principiile active un peptid hipoglicemiant cu structură neprecizată, numit pinealină (1963) și un peptid cu proprietățile farmacologice hidroosmotice ale vasotocinei (1977). C. I. Parhon, întuind rolul epifizei în ontogeneză și cronobiologie, a considerat-o glanda endocrină care modulează viteza de desfășurare a filmului vieții, ipoteză în discuție.

Embriologie. Epifiza are o origine neuroectodermală, din ependimul evaginației ventriculului trei cerebral, care apare în luna a 2-a de gestație. Hormonii peptidici sînt sintetizați din perioada fetală, iar melatonina după naștere; melatonina maternă trece bariera placentară (cel puțin la primatele nonumane).

Morfologie. *Macroscopic*, la om, glanda pineală este un organ impar, de 0,1—0,16 g, situat între tuberculii cvadrigemeni și corpul calos, cu tija implantată în zona posterioară a ventriculului trei (fig. 52). Bogat vascularizată, drenează sîngele spre vena centrală internă (marea venă Galen). Inervația este asigurată de nervii conarii, cu pericarion în ganglionul cervical superior simpatic și de fibrele nervoase ale comisurilor posterioară și habenulară. Lichidul cerebrospinal al ventriculului trei vine în contact cu tija epifizei în recesul pineal, și cu suprafața ei superioară prin recesul suprapineal, ambele tapetate cu celule ependimare cu joncțiuni intercelulare ocluzive.

Microscopic este formată din celulele parenchimatoase, pinealocitele, clare și întunecate și din celule interstițiale ependimogliale, reprezentînd 10%. Microscopul electronic a pus în evidență granule secretorii în pinealocitele de la fătul uman și de la numeroase mamifere adulte; unele granule secretorii se desprind din aparatul Golgi, ca și în alte celule endocrine care sintetizează hormonii peptidici; alte vezicule, provenind direct din reticulul endoplasmatic granular, ceea ce sugerează o secreție de tip ependimar. *Imunohistochimic*, serotonina se sintetizează în citosol și coexistă în granulele secretorii cu hormonii peptidici; melatonina, prezentă intracelular, nu a fost localizată la nivel de organite.

Hormonologie. Problema hormonilor pineali, la mamifere și om, nu este deplin clarificată. Există deja o accepțiune largă asupra *melatoninei* ca hormon indolic pineal. Melatonina și enzima care o sintetizează există și extrapineal, de exemplu în retină. Serotonina este precursorul hormonal al melatoninei. Se discută sinteza unor hormoni peptidici, a căror structură este controversată. Dintre candidați fac parte: (*a*) *arginin-vasotocina*, un nonapeptid înrudit cu vasopresina, care a fost identificată în pineală cu metode biologice, radioimunologice și imunocitochimice și

Scanned with OKEN Scanner

pentru care s-au adus dovezi asupra sintezei în culturi de celule de pineală fetală umană; (*b*) *angiotensina*, identificată în pineală cu metode biologice, radioimunologice şi imunocitochimice, şi care, în plus, este însoţită de enzima corespondentă, isorenina, ce este sintetizată de culturi de celule pineale şi concentrată în epifiză de 15 ori mai mult decît în restul creierului; (*c*) alte fracţiuni peptidice, cu efecte antigonadotrope sau hipoglicemiante nu sînt complet definite structural, de exemplu, pinealina, fracţiile HiMo 5 R sau fracţia E_5; *(d)* există şi hormoni peptidici identificaţi în epifiză, dar pentru care nu s-a demonstrat sinteza locală, astfel: TRH, LRH, somatostatinul, alfa-MSH, substanţa P, motilina, vasopresina, oxitocina şi VIP. Ultimele trei peptide apar exclusiv în fibre nervoase din pineală cu origine extraglandulară.

Structura chimică. Melatonina este un hormon indolic, respectiv N-acetil-5-metoxitriptamină (fig. 53). Alături de ea un rol hormonal independent ar putea avea derivaţii: 5-metoxitriptamina şi 5-metoxitriptofolul. Vasotocina pineală a fost analizată cu metoda spectrometriei de masă şi pare a fi identică cu vasotocina din neurohipofiza vertebratelor nonmamifere, respectiv un nonapeptid cu nucleul tocinoic al oxitocinei şi catena laterală a vasopresinei. Angiotensinele şi celelalte peptide pineale nu sînt analizate structural.

Producţie. Melatonina şi serotonina au un ritm circadian, producţia melatoninei fiind maximă noaptea, iar a serotoninei ziua. Vasotocina din pineală are un ritm circadian de tip seratoninic, iar angiotensina pineală un ritm circadian de tip melatoninic.

Biosinteză. Enzimele necesare biosintezei melatoninei au fost izolate în pinealocit, treptele sintezei fiind: triptofan → 5-hidroxitriptofan → serotonina (5-hidroxitriptamină) → N-acetil-5-hidroxitriptamină → melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina). Serotonin-N-acetiltransferaza (NAT) este principala enzimă care reglează rata sintezei, urmată de HIOMT (hidroxi-indol-oxi-metil-transferaza) (v. fig. 53). Identificarea neurofizinelor corespondente vasotocinei în epifiză este în discuţie.

În glanda epifiză au fost identificate toate enzimele necesare sintezei angiotensinei II din angiotensinogen, dar nu se produce angiotensinogenul.

Eliberarea hormonilor pineali se face în sînge, dar şi în lichidul cefalorahidian (se pare cu mediaţia reţelei vasculare locale), rolul lor fiind predominant cerebral (dincolo de bariera hematoencefalică). Unii susţin că 5 metoxiindolii (melatonina) declanşează eliberarea peptidelor la nivelul epifizei.

Rolul fiziologic al glandei pineale constă în adoptarea fotoperiodică a organismului la mediul ambiant. Datele experimentale, bazate mai ales pe studiul rozătoarelor, trebuie extrapolate cu rezerve la om. Există dovezi experimentale că, epifiza, prin hormonii ei, are un rol în reproducere şi în reglarea tonusului activităţii cerebrale, în cadrul ciclului somn-veghe, şi în echilibrul electrolitic. Recent s-au adus dovezi că ciclicitatea secreţiei melatoninei este necesară pentru maturizarea timocitelor, şi că timusul are un rol important în inducerea acestei ciclicităţi a funcţiilor pineale. Calcifierea epifizei cu vîrsta nu modifică concentraţia glandulară a melatoninei şi a enzimelor necesare sintezei ei; sînt însă date că melatonina şi vasotocina (dar nu angiotensina) au o concentraţie mai mică la adult faţă de copiii prepuberi, ceea ce a implicat epifiza în ipotezele privind maturizarea sistemului nervos şi declanşarea pubertăţii.

Epifiza acţionează ca un modulator al activităţii cerebrale şi endo-

Scanned with OKEN Scanner

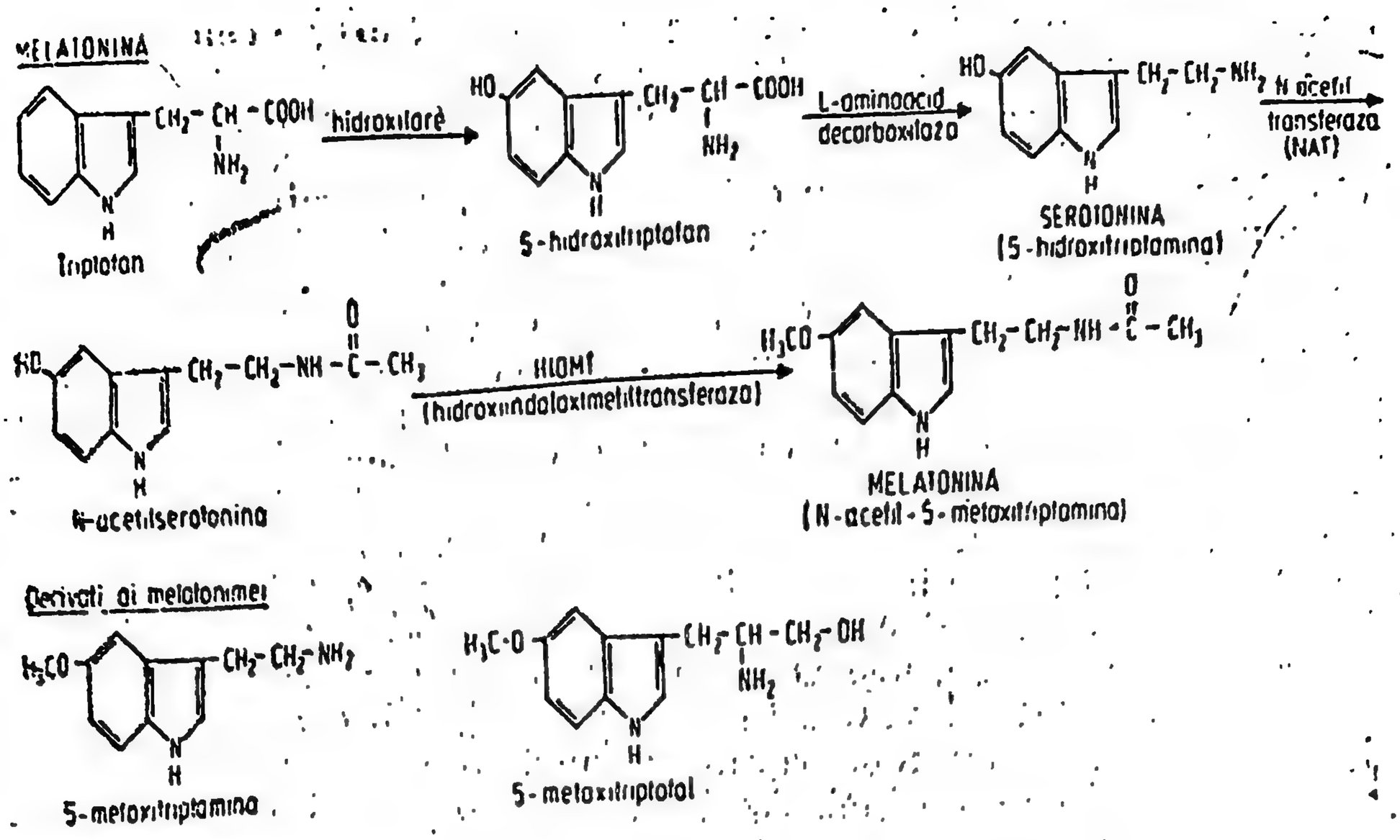


Fig. 53. Biosinteza hormonilor pineali.

crine în concordanţă cu ritmurile biologice endogene, coordonate de nucleul suprachiasmatic hipotalamic, sincronizate de lumina din mediul exterior, prin tractul retinohipotalamic (fig. 54). Astfel, perioadele lungi de întuneric sau orbirea stimulează funcţia glandei pineale şi inhibă funcţia gonadelor, iar iluminarea prelungită are efecte inverse. Asupra somnului omului adult efectul predominant pare a fi de prelungire a fazei somnului paradoxal, cu unde EEG rapide, care însoţeşte visele (fig. 55). Echilibrul electrolitic este modulat în direcţia efectelor de tip aldosteronic. Sistemele izorenină angiotensină pineal şi cerebral intervin în mecanismele setei şi stimulează secreţia hormonului antidiuretic.

Locul acţiunii. Ca principal loc de acţiune este creierul şi, mai ales, neuronii implicaţi în neurosecreţia hipotalamică. Efectele directe asupra hipofizei, gonadelor şi a altor glande endocrine nu sînt excluse. Modularea funcţiilor cerebrale se realizează predominant pe calea serotoninergică, iar bariera hematoencefalică este permeabilă la nivelul epifizei, hormonii ei putînd trece şi acţiona pe calea lichidului cefalorahidian.

Reglarea funcţiilor epifizei, se face, în primul rînd, pe calea fibrelor nervoase postganglionare simpatice cu origine în ganglionul simpatic cervical superior, cu mediaţia norepinefrinei, receptori de tip beta 2-adrenergici şi cu AMP-ciclic ca mediator de ordinul doi în pinealocit. Infor-

Scanned with OKEN Scanner

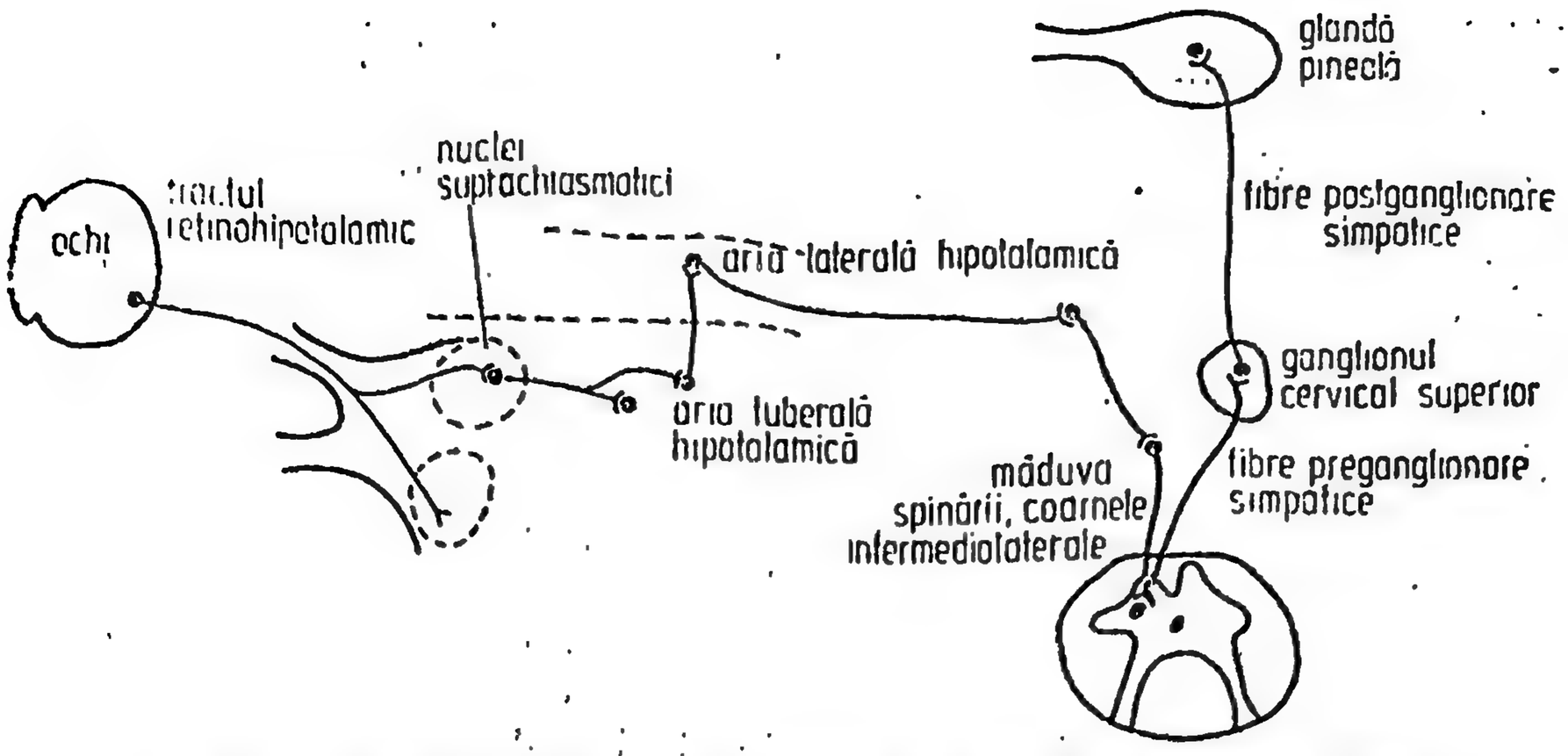


Fig. 54. Inervaţia funcţională a glandei pineale (după Moore, 1978).

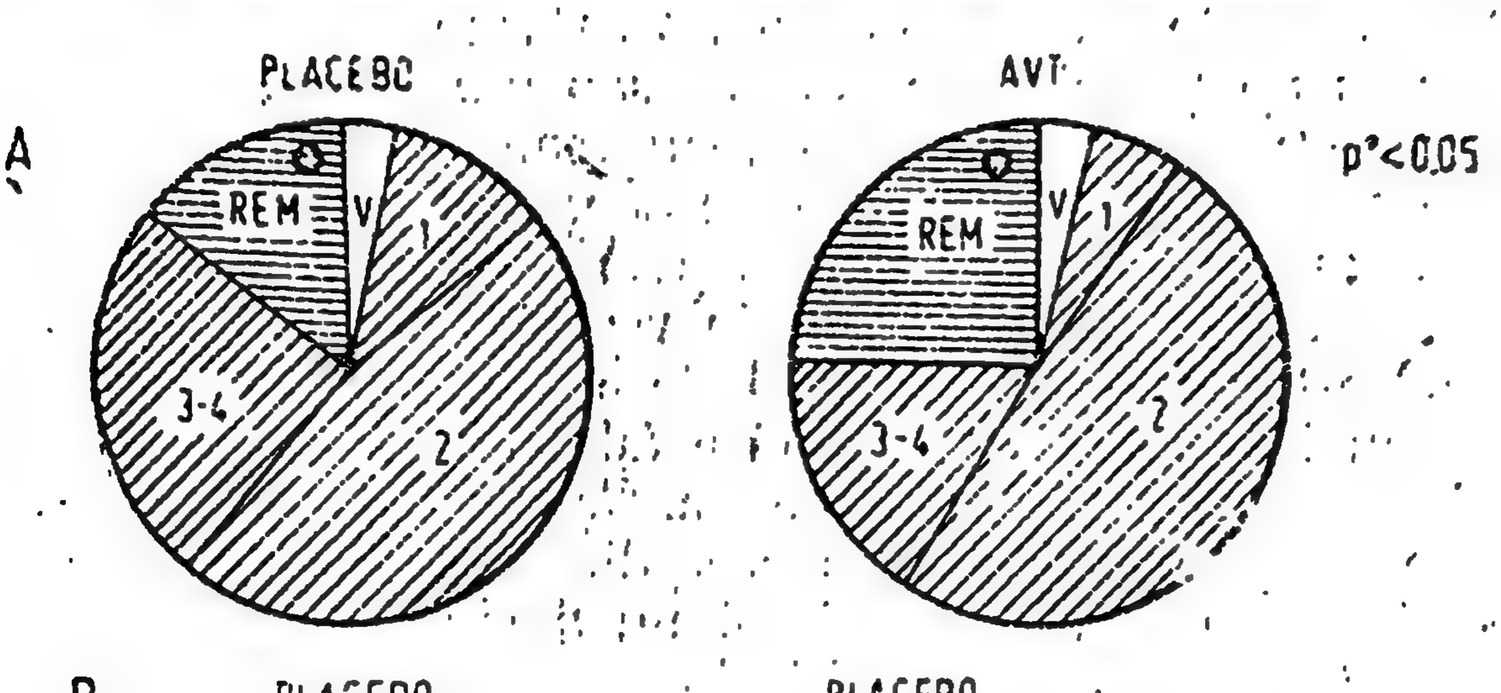


Fig. 55. Efectul vasotocinei (AVT) asupra structurii somnului omului adult:

A — 4 ore de somn nocturn de la 4 bărbaţi adulţi normali injectaţi cu AVT (2 + 2 mcg) la orele 22,00 şi 02 în două nopţi, alternînd cu alte două nopţi cu placebo $p^* < 0{,}05$; *B* — profilul somnului unuia dintre subiecţi; *REM* = faza somnului cu mişcări oculare repezi, adică a somnului paradoxal cu traseu EEG rapid (după M. Coculescu, Al. Şerbănescu şi colab., Waking and Sleeping, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

maţiile transmise pe calea tractului retinohipotalamic pînă la nucleul suprachiasmatic sînt independente de percepţia conştientă a luminii, iar nucleul suprachiasmatic are şi o activitate ritmică intrinsecă, endogenă.

Mecanismul de feedback între epifiză şi hormonii hipofiziotropi hipotalamici este în studiu.

Fiziopatologie. Autori mai vechi, între care O. Marburg (1913) şi C. I. Parhon (1938) au susţinut ipoteza că glanda pineală, ca oricare altă glandă endocrină, ar putea determina prin hormonii ei un sindrom hiperfuncţional şi altul hipofuncţional. De la descoperirea primului hormon pineal, melatonina, şi pînă în prezent, nu s-a putut demonstra cert, dependenţa vreunui sindrom clinic de modificări în producţia hormonilor pineali. S-au emis ipotezele că pubertatea precoce asociată tumorilor epifizare s-ar datora lipsei hormonilor pineali, pe cînd hipogonadismul asociat acestor tumori ar exprima hiperfuncţia pinealoamelor diferenţiate (tumori care conţin uneori enzima HIOMT); de asemenea în patogenia narcolepsiei a fost implicată argininvasotocina.

Dintre leziunile glandei pineale, verificate anatomopatologic la om, enumerăm: tumorile epifizare, aplazia sau hipoplazia, tuberculoza, sifilisul şi sarcoidoza pinealei, tromboza, sindroame metabolice tip Tay-Sacks. Expresia clinică a acestor leziuni este neurologică şi uneori endocrină, cu dereglări hormonale caracteristice pentru o pubertate precoce adevărată, produsă de leziunile hipotalamice de vecinătate deci necaracteristice pinealei. Uneori tumorile regiunii pineale produc hormoni ectopici, de tipul LH, LRH sau HCG, care determină o falsă pubertate precoce, de asemenea fără implicarea hormonilor pineali. Calcificările pinealei sînt o regulă după vîrsta de 30 ani, dar pot apărea din perioada copilăriei; ele au loc în interstiţiu şi în celulele gliale şi nu modifică activitatea enzimatică şi conţinutul în melatonină al epifizei.

Farmacologic, atît extractele pineale cît şi melatonina produc efecte hormonale şi tisulare acute, care dispar la continuarea administrării (acelaşi fenomen se observă după pinealectomie). Dintre efectele admi-

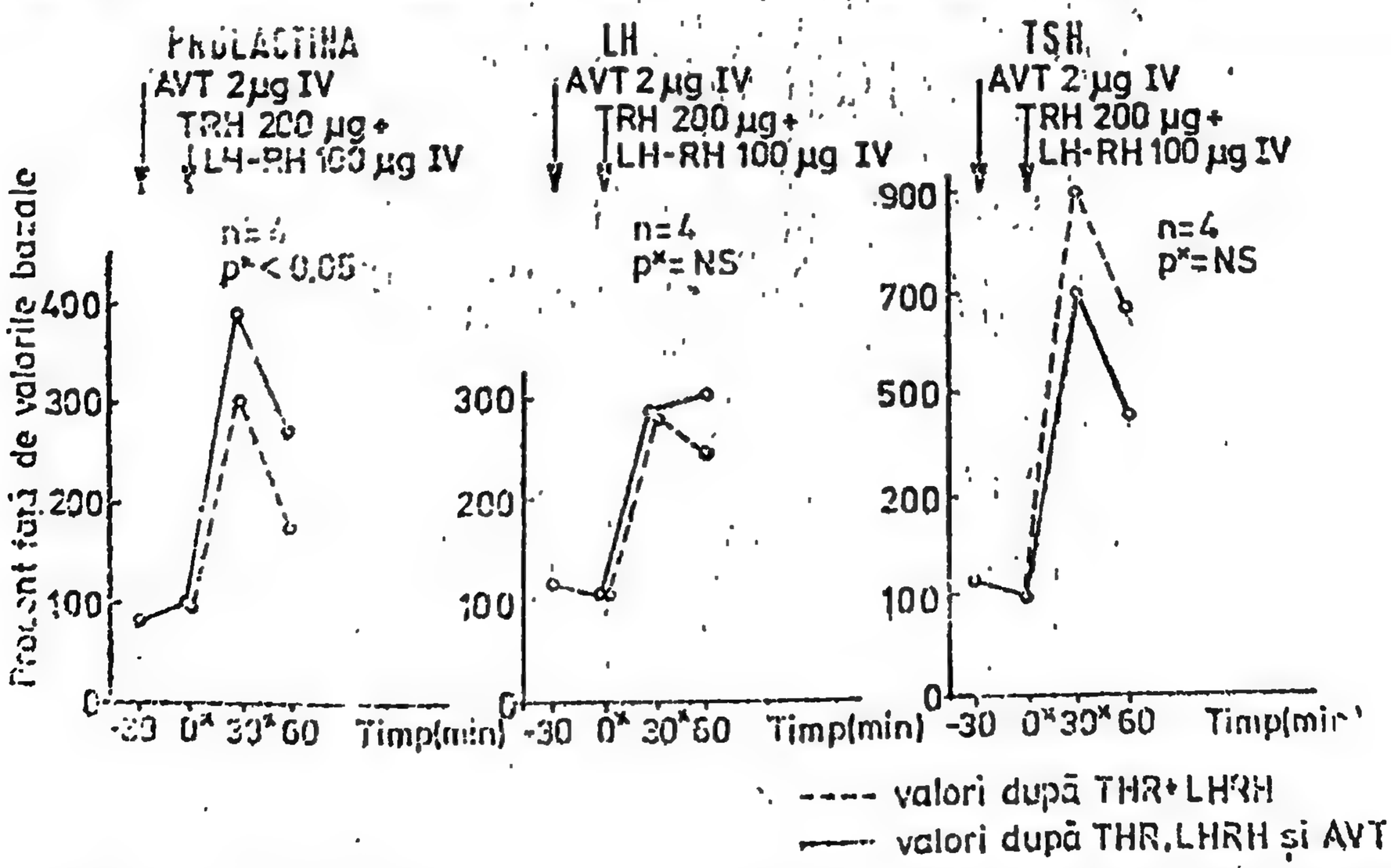


Fig. 56. Efectul vasotocinei (AVT) asupra concentraţiei serice a prolactinei, LH şi TSH la femei adulte tinere în faza foliculară a ciclului menstrual. Valorile sînt exprimate în procente faţă de nivelul bazal (după M. Coculesu şi colab., 1979).

Scanned with OKEN Scanner

nistrării melatoninei la om, cele mai constante par a fi inducerea somnului și ameliorarea EEG în epilepsia de lob temporal, iar efectele endocrine sînt puțin consistente (scade ocazional nivelul LH plasmatic și secreția GH). Vasotocina, la omul adult, alungește perioada de somn paradoxal, cu unde EEG rapide (v. fig. 55) și în funcție de doză, stimulează eliberarea prolactinei (fig. 56). Extractele peptidice pineale, de tip crinofizin, reduc tulburările neurovegetative de climacteriu.

TUMORILE EPIFIZEI

Tumorile regiunii epifizare sînt rare, dar reprezintă principala patologie a glandei pineale. Clinicianul rareori poate preciza tipul anatomopatologic al tumorii și implicarea certă a epifizei, deoarece biopsiile și operațiile în această zonă au prognostic rezervat.

Tumorile formate din pinealocite se numesc pinealoame și reprezintă sub 50% din tumorile epifizare. Ele reprezintă 1,4% din totalul tumorilor intracraniene la copii, incidența lor scăzînd cu vîrsta. Predomină la băieți.

Anatomie patologică. Tumorile epifizare pot deriva din pinealocite, din celulele germinale sau din celulele gliale. Pinealoamele, mai mult sau mai puțin diferențiate, sînt rareori maligne la adult. Germinoamele, chorio-carcinoamele și teratoamele pot fi situate în epifiză sau în masa cerebrală extraepifizară; ele sînt adesea maligne. Teratoamele se prezintă cu arii solide și zone chistice și conțin țesuturi străine de tip muscular, cartilaginos, osos, nervos, tiroidian. Tumorile gliale includ ependimomul, astrocitomul, glioblastomul. Tot în zona epifizei pot apărea tumori ale țesuturilor vecine (meningioame, hemangiopericitoame, ependimoame) sau chisturi pineale și extrapineale (arahnoidiene). Metastazele în epifiză sînt rarisime. Pinealoame ectopice pot apărea în hipotalamus.

Clasificarea tumorilor pineale este uneori dificilă, deoarece pineoblastoamele (pinealoamele mai puțin diferențiate, tipul B după Arseni) conțin, pe lîngă celule mari, poliedrice și celule mici, rotunde, similare limfocitelor, care după unii autori le indică drept germinoame, iar după alții drept pinealoame cu celule de tip embriofetal sau cu reacții imune intratumorale.

Clinică și fiziopatologie. Debutul este, de regulă, în copilărie sau la adolescență. Triada clinică reprezentativă cuprinde tulburările neurooftalmice, disfuncția adenohipofizei (în primul rînd, hipogonadismul sau pubertatea precoce) și diabetul insipid.

Pubertatea precoce este fie de tip adevărat, cu creșterea producției de gonadotropi hipofizari (cu predominarea LH), cu macrogenitosomie precoce și cu maturarea liniei spermatice testiculare, fie de tipul pseudopubertății datorită secreției exclusive de HCG sau LH ectopic, cazuri la care nu apare stimularea liniei germinale gonadice și nu crește volumul testiculelor. Pubertatea precoce adevărată de cauză pineală reprezintă 10—15% din totalitatea cazurilor de pubertate precoce vera, apare la o treime dintre băieții cu tumori pineale și extrem de rar la fete; este mai frecventă între tumorile neparenchimatoase, între teratoame. Se poate datora fie compresiunii iritative hipotalamice, fie lipsei hormonilor antigonadotropi pineali, fie producției intratumorale ectopice de LRH. Există și cazuri cu pubertate precoce vera la care nu s-a putut evidenția secreția crescută de gonadotropi.

Scanned with OKEN Scanner

Hipogonadismul apare la orice vîrstă şi este de tip central hipotalamic; se poate datora compresiunii hipotalamice sau producţiei excesive de homoni pinéali antigonadotropi. Deocamdată s-a dovedit numai prezenţa enzimei caracteristice, HIOMT, în unele tumori sau metastaze pineale manifestate prin hipogonadism.

Diabetul insipid apare prin lezarea hipotalamusului.

Tulburările neurologice şi vizuale le preced de regulă pe cele endocrine; apar precoce hipertensiunea intracraniană prin obstrucţia apeductului Silvius (cefalee, vărsături incoercibile, edem papilar), paralizia verticalităţii privirii (sindromul Parinaud) prin leziuni în pretectum, anomalii ale reflexelor pupilare, ale convergenţei şi nistagmus; mai rar apar acufene şi surditate (lezarea tuberculilor cvadrigemeni inferiori), ataxie cerebeloasă şi semne piramidale pedunculare.

Hormonologic se confirmă tulburările endocrine de tip central hipotalamic sau prezenţa HCG ectopic. Tumoarea este localizată în regiunea epifizei cu ajutorul radiologiei. Se pot evidenţia calcifieri cu diametrul peste 10 mm sau deplasate în plan coronal sau sagital. Se poate efectua iodo-ventriculografia sau preferabil, tomografia computerizată.

Diagnosticul este sugerat de asocierea tulburărilor endocrine de tip hipotalamohipofizar cu semne neurologice de trunchi cerebral superior şi este confirmat de localizarea tumorii, ceea ce necesită uneori examen anatomopatologic. *Diagnosticul diferenţial* se face cu tumorile de fosă cerebrală posterioară, frecvente la copii şi cu leziunile din regiunea hipotalamusului.

Evoluţia este relativ rapidă, spre hipertensiunea intracraniană, ca principală *complicaţie*.

Tratamentul etiologic implică corecţia hipertensiunii intracraniene prin şunturi ventriculoatriale şi radioterapia antitumorală, la care se asociază medicaţia endocrină. Pinealoamele şi germinoamele sînt radiosensibile; teratoamele şi chisturile sînt radiorezistente. Chirurgia tumorilor zonei epifizare se face de necesitate, în caz de eşec al radioterapiei, cu mortalitate operatorie mare (20—60%); sînt posibile drenarea chisturilor intratumorale şi excizia formelor benigne. Microchirurgia a îmbunătăţit mult rata de succes a intervenţiilor.

Totdeauna se asociază un tratament hormonal adecvat pentru tulburările hipotalamohipofizare, incluzînd corticoterapia, desmopresina şi medicamentele pentru stimularea sau substituirea hormonilor gonadici, sau, după caz, antigonadotrope.

Prognosticul formelor benigne şi radiosensibile este bun.

Scanned with OKEN Scanner

GENERALITĂȚI

Anatomie, fiziologie, fiziopatologie. Tiroida umană provine din a patra și a cincea pungă branhială. La om, celulele parafoliculare (C) provin din a cincea pungă branhială constituind o componentă a glandei tiroide. Tiroida apare ca un discret organ în a douăsprezecea săptămînă de viață embrionară cu importante implicații clinice. Administrarea de iod radioactiv femeii gravide, după a douăsprezecea săptămînă de viață intrauterină, poate distruge tiroida fetală, inducînd hipotiroidismul.

Tiroida este localizată în partea anterioară a gîtului la mijlocul distanței dintre furculița sternală și proeminența cartilajului tiroid, la nivelul primelor două inele traheale. Glanda are doi lobi uniți printr-un istm; cîntărește 15—20 grame, și are un volum de 17—20 ml. Fiecare lob prezintă o grosime și lărgime de 2—2,5 cm și o lungime de 4 cm. Lobul piramidal, situat deasupra istmului, este prezent în 30% din cazuri. Tiroidele accesorii pot să apară în orice punct dintre limbă și partea superioară a traheii.

Foliculul tiroidian, unitatea funcțională a tiroidei, are un diametru între 5—500 μm, fiind format dintr-un singur strat de celule epiteliale care închid o cavitate (lumenul folicular) umplut cu o soluție vîscoasă (coloidul). Fiecare folicul este înconjurat de un bogat plex capilar acompaniat de fibre nervoase simpatice și parasimpatice. Celulele parafoliculare (C) se găsesc în spațiul interfolicular.

Celula tiroidiană activă (fig. 57) are o formă cuboidală care prezintă la nivelul protoplasmei, reticulul endoplasmic rugos (RER), în interiorul căruia, la nivelul ribozomilor, sînt sintetizate lanțurile peptidice ale tiroglobulinei (TG) și apoi sînt transferate în cisterne. Din cisternele RER, tiroglobulina este transferată în structurile Golgi unde sînt încorporate monozaharide.

De la nivelul axei Golgi, TG este transferată la suprafața apicală a celulei, prin veziculele exocitotice și apoi în lumenul folicular. Iodarea TG are loc la nivelul veziculelor exocitotice pînă la suprafața apicală a celulei. Lumenul folicular este cel mai important depozit al TG iodată

Scanned with OKEN Scanner

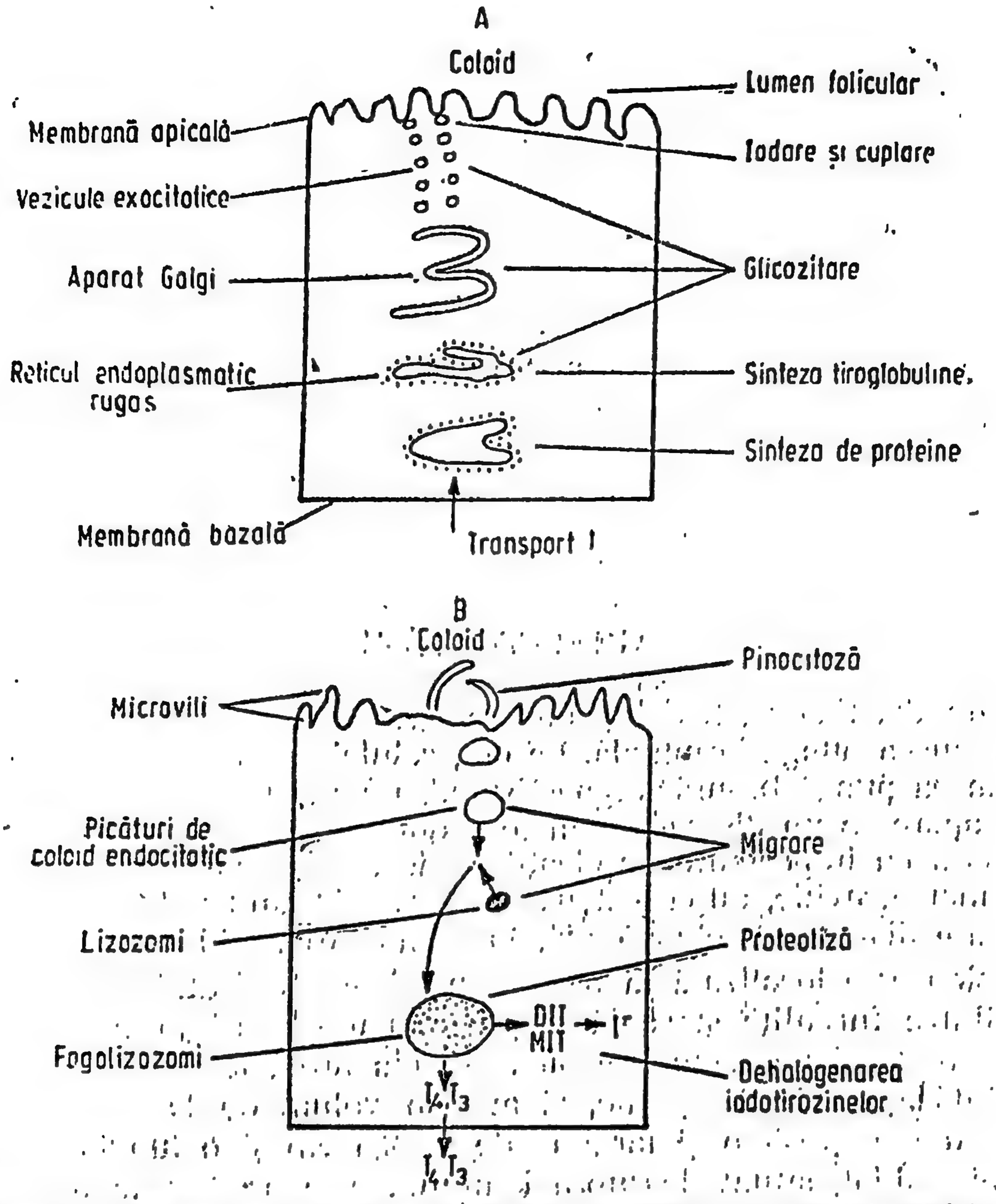


Fig. 57. Sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni la nivelul celulei tiroidiene:

A — sinteza tiroglobulinei și a hormonilor tiroidieni; *B* — proteinoliza tiroglobulinei și eliberarea hormonilor tiroidieni în circulație.

care conține hormonii tiroidieni. Pentru producerea hidrolizei TG și eliminării hormonilor tiroidieni în circulație, coloidul reintră în celulă sub formă de picături care migrează de la polul apical către cel bazal.

Sinteza hormonilor tiroidieni (fig. 58 și 59) tiroxina (T_4) și triiodotironina (T_3), parcurge următoarele trepte enzimatice: 1. transportul activ al iodului anorganic și 2. catalizarea oxidării iodului ionic în iod molecular ($2I^- \rightarrow I_2$); 3. iodarea tirozinelor încorporate în molecula TG și formarea de diiodotirozină (DIT) și monoiodotirozină (MIT); 4. cuplarea iodotirozinelor pentru a se forma T_4 (DIT+DIT) și T_3 (DIT+MIT); 5. proteoliza TG cu eliberarea în circulație a T_4 și T_3; 5. deiodarea iodotirozinelor în interiorul celulei tiroidiene și reutilizarea iodului eliberat. Toate aceste trepte sînt reglate enzimatic sub controlul TSH. Enzima tiroidiană — peroxidaza — (TPO) catalizează treptele 1, 2, 3, 4.

Hormonii tiroidieni T_4 și T_3 circulă în sînge legați de proteinele de transport TBG, TBPA și albumină (ALB). Distribuția legării T_4 este de

Scanned with OKEN Scanner

Fig 58 Structura chimică a precursorilor (I, II, III, IV) și a hormonilor tiroidieni (V, VI, VII, VIII).

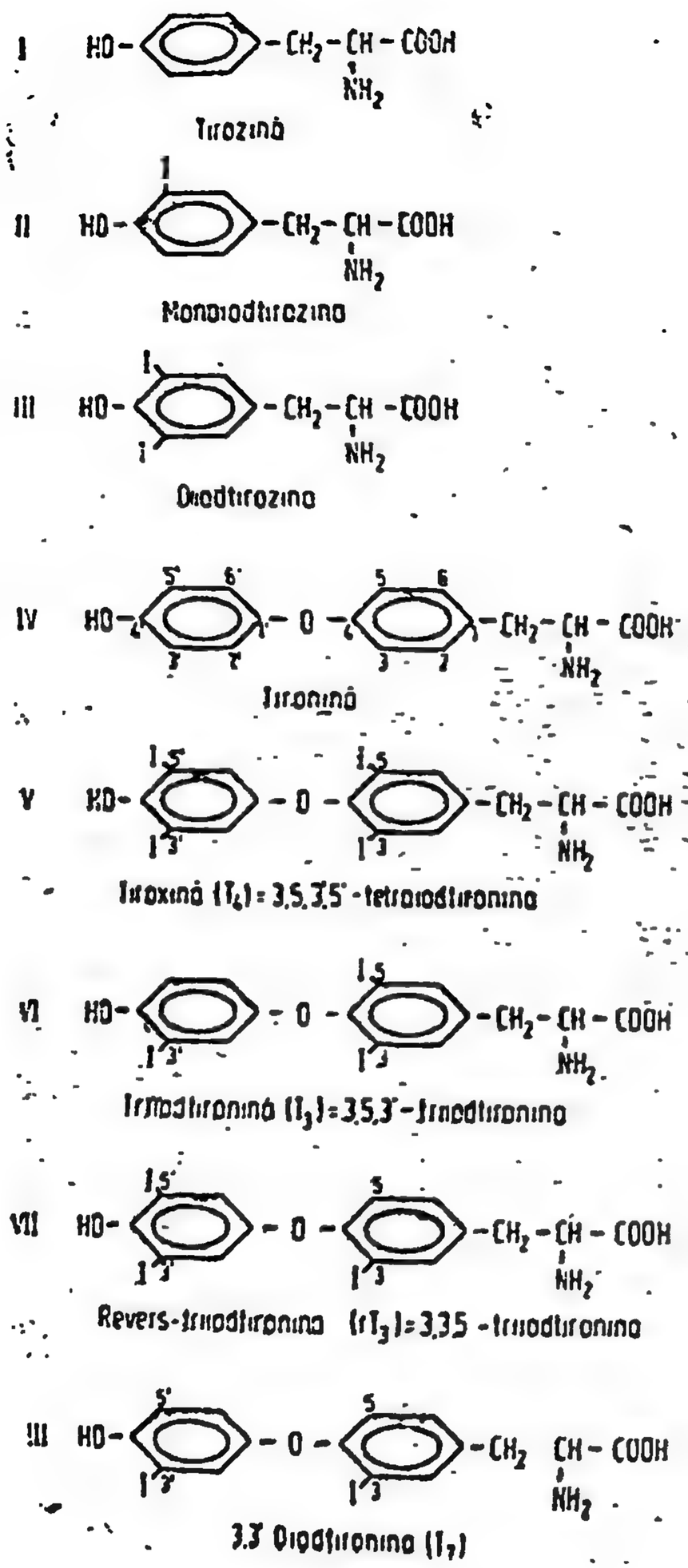
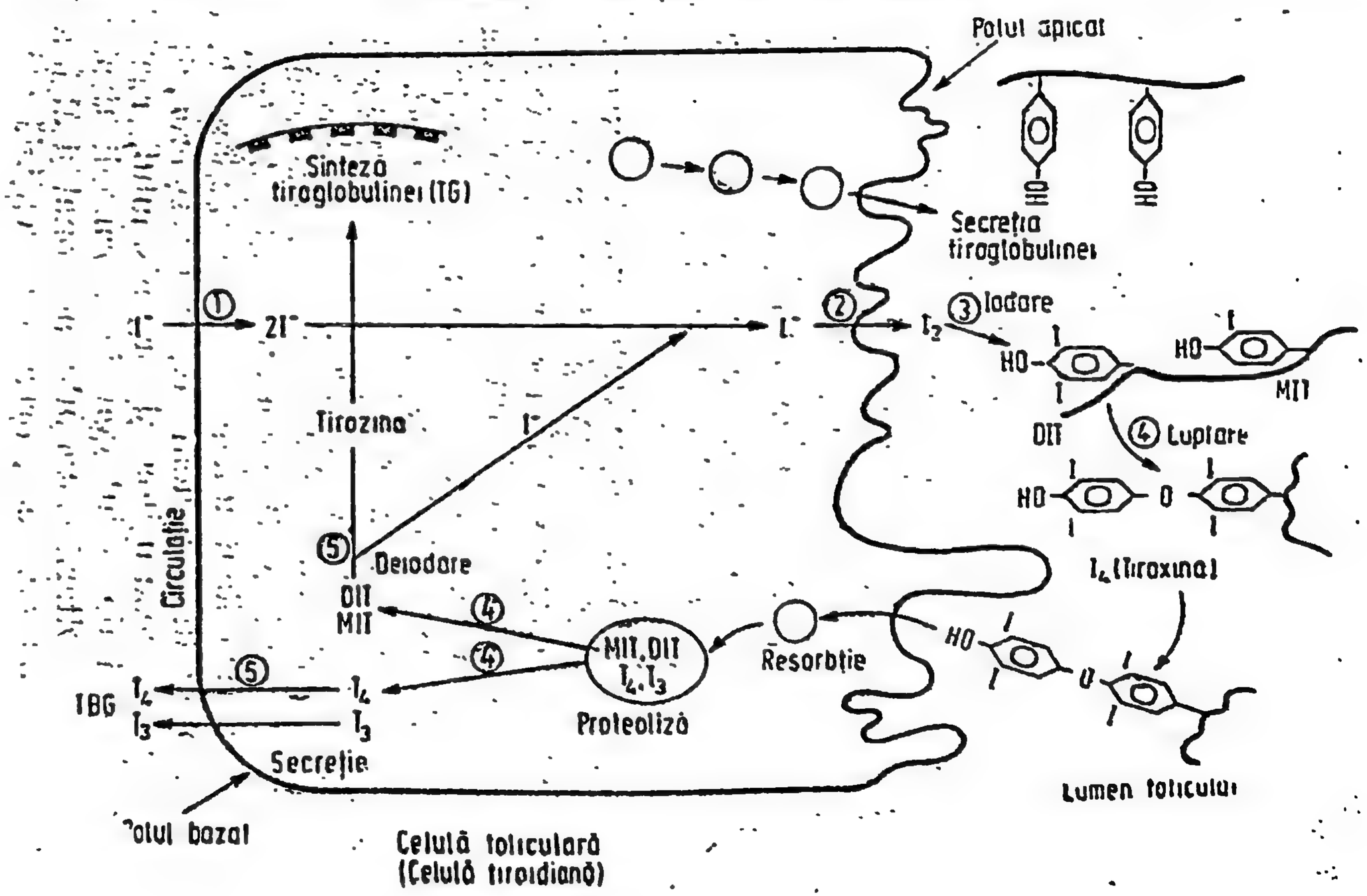


Fig. 59. Treptele sintezei și secreției hormonilor tiroidieni:

1 — captarea iodului din circulație (I⁻); *2* — oxidarea iodului; *3* — iodarea tirozinelor din componența tiroglobulinei; *4* — cuplarea tirozinelor iodate (DIT, MIT); *5* — proteinoliza tiroglobulinei și eliberarea T_4 și T_3 în sînge; *6* — deiodarea MIT și DIT necuplate.



Scanned with OKEN Scanner

70% de TBG, 20% de TBPA și 10% de ALB. T_3 este legată de TBG și TBPA în aceeași proporție ca și T_4, iar ALB nu leagă T_3. Toate cele trei proteine de transport sînt sintetizate în ficat. La omul normal numai 0,03% T_4 (2 ng/dl) din T_4 și 0,3% din T_3 circulă în stare liberă. Numai forma liberă a hormonilor tiroidieni este activă la nivelul receptorului specific.

Nivelul circulant al hormonilor tiroidieni este corelat direct cu nivelul circulant al TBG. Nivelul normal al TBG este în medie de 2 mg/dl, al TBPA de 25 mg/dl. Nivelul circulant al TBG este crescut în: stările de hiperestrogenism (sarcină, administrarea de estrogeni, tumori secretante de estrogeni), porfiria acută intermitentă, infecții hepatice, mielom, boli ale colagenului (colagenoze), hipotiroidism, și este scăzut la pacienții cărora li se administrează androgeni și steroizi anabolizanți, glucocorticoizi în doze mari, în sindromul nefrotic, ciroza hepatică, acromegalia activă, hipertiroidism.

Secreția zilnică de T_4 este de 90 μg, pentru T_3 25 μg și rT_3 30 μg. T_3 este de patru ori mai activ decît T_4, iar rT_3 este inactiv. T_4 circulă în plasmă la un nivel de 8 μg/dl, T_3 la un nivel de 150 ng/dl, iar rT_3 la 30 ng/dl.

Efectele hormonilor tiroidieni. Acțiunea fundamentală a hormonilor tiroidieni este exercitată la nivel nuclear. Receptorii nucleari au mare afinitate de legare a T_3 (de 20 ori mai mare comparativ cu cea a T_4). La nivelul receptorului nuclear, T_4 este convertit în T_3. Complexul hormonreceptor crește activitățile polimerazelor I și II ale RNA la nivelul DNA, accelerînd sinteza de RNA mesager și ribozomal și formarea de proteine ribozomale și enzime cu consecință asupra reglării metabolismelor (transportul de ioni, funcția mitocondrială, metabolismul energetic, permeabilitatea membranei). Hormonii tiroidieni controlează sinteza receptorilor altor hormoni (catecolamine, glucagon). În absența hormonilor tiroidieni unele gene nu răspund la inductorul natural.

Hormonii tiroidieni reglează creșterea, diferențierea, dezvoltarea și maturarea țesuturilor și organismului, realizînd dezvoltarea normală programată de codul genetic. Hormonii tiroidieni au un rol important asupra dezvoltării sistemului neuronal și al inteligenței, stimulînd axonogeneza, sinaptogeneza, orientarea spațială a neuronilor, sinteza de NGF (nerve growth factor).

Hormonii tiroidieni reglează creșterea liniară, stimulînd secreția de GH la nivelul celulelor pituitare somatotrope și acționează sinergic cu GH asupra producerii de somatomedine și a hiperplaziei condrocitelor (fig. 60).

Hormonii tiroidieni reglează metabolismul acizilor nucleici, proteinelor, hidrocarbonatelor, lipidelor, vitaminelor, membranelor și calorigenezei. Hormonii tiroidieni modulează activitatea altor hormoni în special a GH, insulinei, glucagonului, steroizilor corticosuprarenali și catecolaminelor.

Hormonii tiroidieni cresc sinteza de DNA și RNA mesager, stimulînd sinteza de noi proteine; activează transportul de RNA de la nucleu la citoplasmă, produc accelerarea turnoverului proteinelor nucleare și activează globulinele nucleare. Hormonii tiroidieni reglează transcripția și translația sintezei proteinelor.

Hormonii tiroidieni potențează efectele insulinei, de creștere a captării și metabolizării glucozei, accelerînd în același timp turnoverul și

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

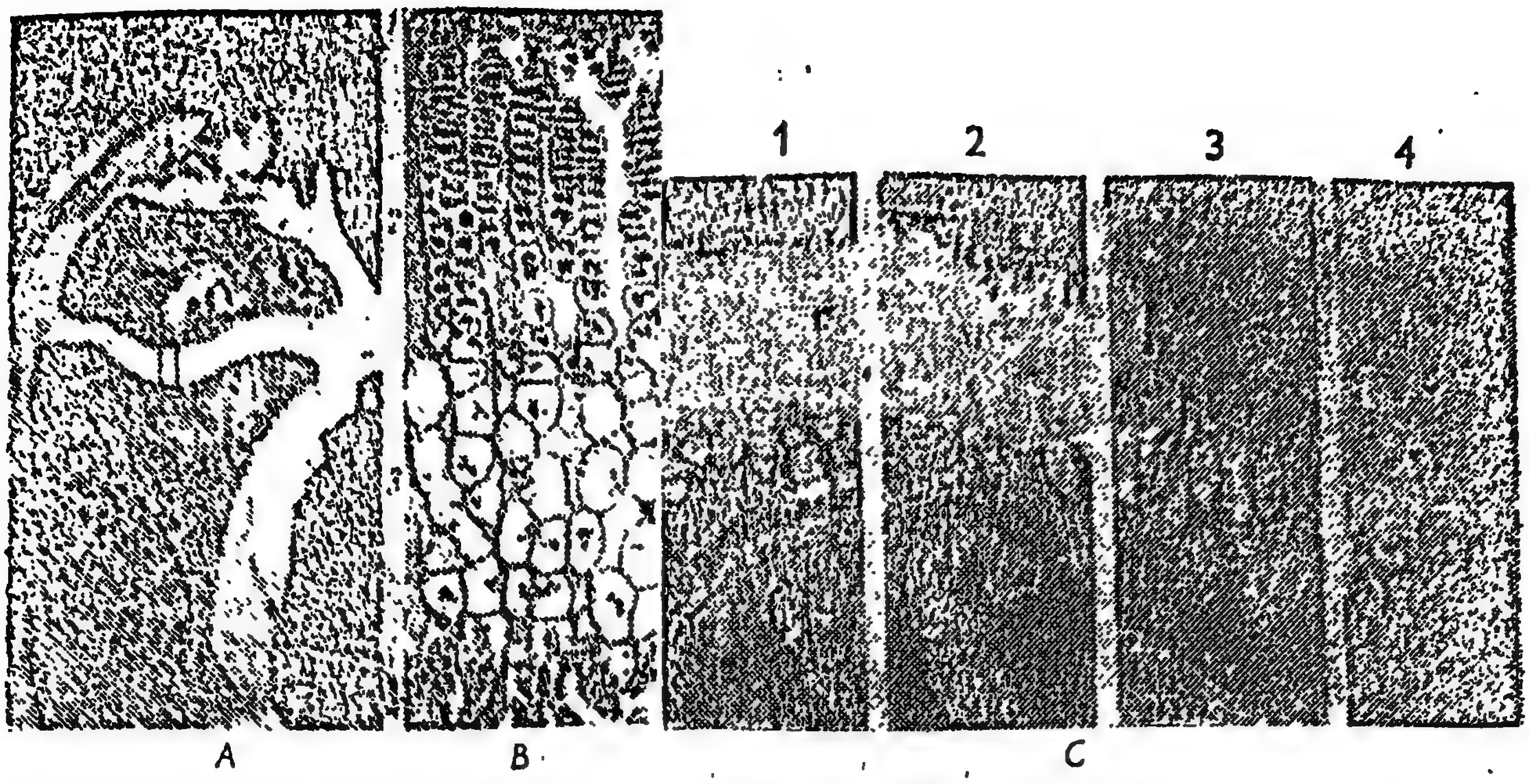


Fig. 60.

A —Cartilajul de creştere al unei tibii de şobolan normal (♀ 28 zile) (15x); *B* — transformarea condrocitelor din forma juvenilă în cea senescentă (200x): *1* — centrul epifizar de osificare; *2* — condrocite mici rotunde; *3* — condrocite mature cu carioliză; *4* — condrocite senescente înlocuite de os; *C* — secţiuni histologice prin cartilajul epifizar proximal al tibiei de şobolan; *1* — după 18 zile de la hipofizectomie şi tiroidectomie; *2* — după 4 zile de tratament cu tiroxină (0,25 µg/zi) nu se produce efect reparator al condrogenezei; *3* — după 4 zile de tratament cu 1 mg/zi GH se observă proliferarea condrocitelor; *4* — după 4 zile de tratament cu GH şi tiroxină (aceleaşi doze), apar coloane proliferative cu condrocite hipertrofice; începe calcificarea (osteogeneza).

degradarea insulinei, inducînd hiperglicemie postprandială în hipertiroidism. Dozele mici de hormoni tiroidieni stimulează sinteza de glicogen, iar dozele mari induc glicogenoliza şi au rol permisiv faţă de efectul glicogenolitic al glucagonului şi catecolaminelor. Hormonii tiroidieni reglează activitatea unor enzime ale metabolismului hidrocarbonat (alfa-glicerolfosfat-dehidrogenaza, NADH) şi în consecinţă stimularea glicolizei. Dozele mari de T_4 stimulează gluconeogeneza prin creşterea precursorilor lactat şi glicerat.

Hormonii tiroidieni stimulează sinteza, mobilizarea şi degradarea lipidelor. În general, degradarea este afectată mai mult decît sinteza, crescînd lipoliza printr-un efect direct asupra ţesutului adipos prin intermediul sistemului AMP-c şi mărind efectul altor hormoni lipolitici (catecolamine, GH, glucocorticoizi, glucagon). Oxidarea acizilor graşi liberi (FFA = free fatty acids) creşte sub acţiunea hormonilor tiroidieni, contribuind şi prin acest mecanism asupra calorigenezei. Hormonii tiroidieni scad nivelul colesterolului plasmatic prin creşterea excreţiei fecale şi conversiunea în acizi biliari, stimulînd de asemenea, turnoverul şi degradarea LDL (low density lipoprotein), care leagă colesterolul şi fosfolipidele.

Din cauza efectelor stimulatorii asupra proceselor metabolice hormonii tiroidieni cresc nevoile de coenzime şi vitamine. În hipertiroidism cresc nevoile de vitamine hidrosolubile ca tiamină, riboflavină, B_{12}, C, iar conversiunea acestor vitamine în coenzime este deteriorată. Metabolismul vitaminelor liposolubile este de asemenea influenţat de hormonii tiroidieni, în special sinteza vitaminei A din caroten şi conversiunea vitaminei A în retinen, pigment necesar pentru adaptarea la întuneric. În hipotiroidism creşte concentraţia de caroten, inducînd culoarea galbenă (carotenică) a pielii. Vitamina D şi E sînt deficiente în hipertiroidism.

Hormonii tiroidieni cresc consumul de oxigen şi producerea de căldură, efecte atribuite clasic decuplării fosforilării oxidative printr-o rată crescută a respiraţiei mitocondriale, cu eficienţă scăzută a regenerării ATP. Recent s-a dovedit că efectul calorigen al hormonilor tiroidieni este legat de activitatea enzimei Na-K-ATPaza (membrane enzyme Na and K-dependent adenosine triphosphatase). Această enzimă reglează pompa de sodiu care activează transportul sodiului prin membrană, utilizînd energia produsă prin hidroliza ATP şi producerea de ADP. ADP intră în mitocondrie, creşte rata fosforilării oxidative şi consumul de O_2. Circa 45% din consumul de oxigen la mamifere este dependent de activitatea pompei de sodiu.

Ubaina, un inhibitor al Na-K-ATPazei, inhibă consumul de O_2 dependent de T_4 sau T_3, iar administrarea de T_3 creşte activitatea şi aportul de substrat al Na-K-ATPazei şi consumul de oxigen. În hipotiroidie tratamentul cu T_3 creşte K intracelular şi scade raportul Na/K, ceea ce demonstrează efectul primar al hormonului asupra Na-K-ATPazei. În acelaşi timp, hormonii tiroidieni stimulează formarea de noi mitocondrii şi respiraţia mitocondrială. Membranele mitocondriale au receptori pentru T_3.

Hormonii tiroidieni cresc transportul aminoacizilor şi glucozei la nivelul membranei spre interiorul celulei, prin stimularea adenilciclazei membranale.

Metabolismul hormonilor tiroidieni. Calea majoră de metabolizare a hormonilor tiroidieni este deiodarea (75% pentru T_4). Monodeiodarea T_4 apare la nivelul inelului fenolic sau la nivelul inelului tirosil, convertindu-se în T_3 sau rT_3. Următoarea treaptă este monodeiodarea T_3 sau rT_3, convertindu-se în T_2. T_2 prin deiodare se converteşte în tironină, produsul final al excreţiei. Deiodarea are loc sub acţiunea deiodazei, enzima microzomală. Sistemul de deiodare din ficat apare cu acţiune preferenţială asupra inelului fenolic cu producerea de T_3, iar sistemul de deiodare extrahepatic acţionează preferenţial asupra inelului tirosil cu producere de rT_3.

Scăderea T_3 şi creşterea rT_3 cu valori normale sau uşor scăzute ale T_4 şi TSH apar la nou-născuţi, la persoanele cu vîrstă înaintată, în ciroză hepatică, insuficienţă renală, anorexie nervoasă, subnutriţie, boli cronice de sistem, după tratamentul cu dexamethasone. Alte căi de metabolizare ale hormonilor tiroidieni sînt conjugarea cu betaglucuronizi şi sulfat la nivelul grupului hidroxil al fenolului, dezaminarea oxidativă şi transaminarea lanţului alaninic cu producerea de derivaţi acid piruvic şi acid lactic ai T_4 şi T_3.

Dezaminarea este calea dominantă de metabolizare a hormonilor tiroidieni în rinichi, iar deiodarea — în ficat şi muşchii scheletici. Glucuronoconjugarea are loc predominant în ficat, iar sulfoconjugarea, în rinichi.

Ficatul şi rinichii decarboxilează derivaţii acid piruvic ai T_4 şi T_3, convertindu-i în acid tetraiodotiroacetic (tetrac), acid triiodotiroacetic (triac), care au o activitate biologică de 20% comparată cu cea a T_4 şi T_3.

Reacţiile de deiodare şi de dezaminare au loc simultan.

Hormonii tiroidieni sînt excretaţi în intestin şi urină sub formă liberă şi conjugată şi în cantităţi mici sub formă de metaboliţi deiodaţi.

O parte importantă a T_4 eliminată în intestin este reabsorbită în pool-ul organismului pe cale limfatică (circulaţia enterohepatică).

Scanned with OKEN Scanner

T_4 și T_3 sînt metabolizate într-un procent de 80% și excretate 20% (15% prin fecale și 5% prin urină).

Reglarea funcțiilor tiroidiene. Funcțiile tiroidiene sînt autoreglate printr-un mecanism hipotalamic (fig. 61), unde rolul principal îl are TRH, un mecanism pituitar, unde rolul principal îl are TSH și hormonii tiroidieni T_4 și T_3.

TRH este sintetizat de neuronii hipotalamici (neuronii peptidergici), fiind un tripeptid care a fost sintetizat de colectivele Guillemin și Schally) și se găsește în aria care se întinde de la nucleii paraventriculari și supraoptici pînă la marginea anterioară a eminenței mediane. Granulele care conțin TRH sînt transportate prin axonii neuronilor acestei arii și depozitate în eminența mediană, de unde intră în sistemul venos port al hipofizei și ajung la nivelul celulelor tireotrope. TRH acționează la nivelul membranei celulelor tireotrope pe receptorul specific, eliberînd AMPc și TSH printr-un mecanism care crește Ca^{2+} liber din citosoli. TRH stimulează eliberarea și sinteza de TSH, iar cînd acțiunea este prelungită, induce hipertrofia și hiperplazia celulelor tireotrope. Circa 80% din cantitatea de TRH neuronal se găsește în ariile extrahipotalamice, unde are rol de neurotransmițător. TRH stimulează eliberarea de prolactină, în acromegalie, insuficiență renală și hepatică cronică, anorexie nervoasă, depresie și crește secreția de HGH. TRH este inactivat rapid în sîngele periferic, în sistemul portpituitar și în hipotalamus de către o enzimă reglată de T_3 și T_4. Nivelul bazal al TRH în sîngele periferic este de 77 ± 9 pg/ml (între 24—138 pg/ml), iar în LCR de 40 pg/ml. O parte din TRH circulant provine din tractul digestiv, deoarece nivelul acestui hormon este mai crescut în sistemul venos entero-hepatic, comparativ cu sîngele periferic. Recent s-a evidențiat secreția de TRH la nivelul pancreasului și stomacului.

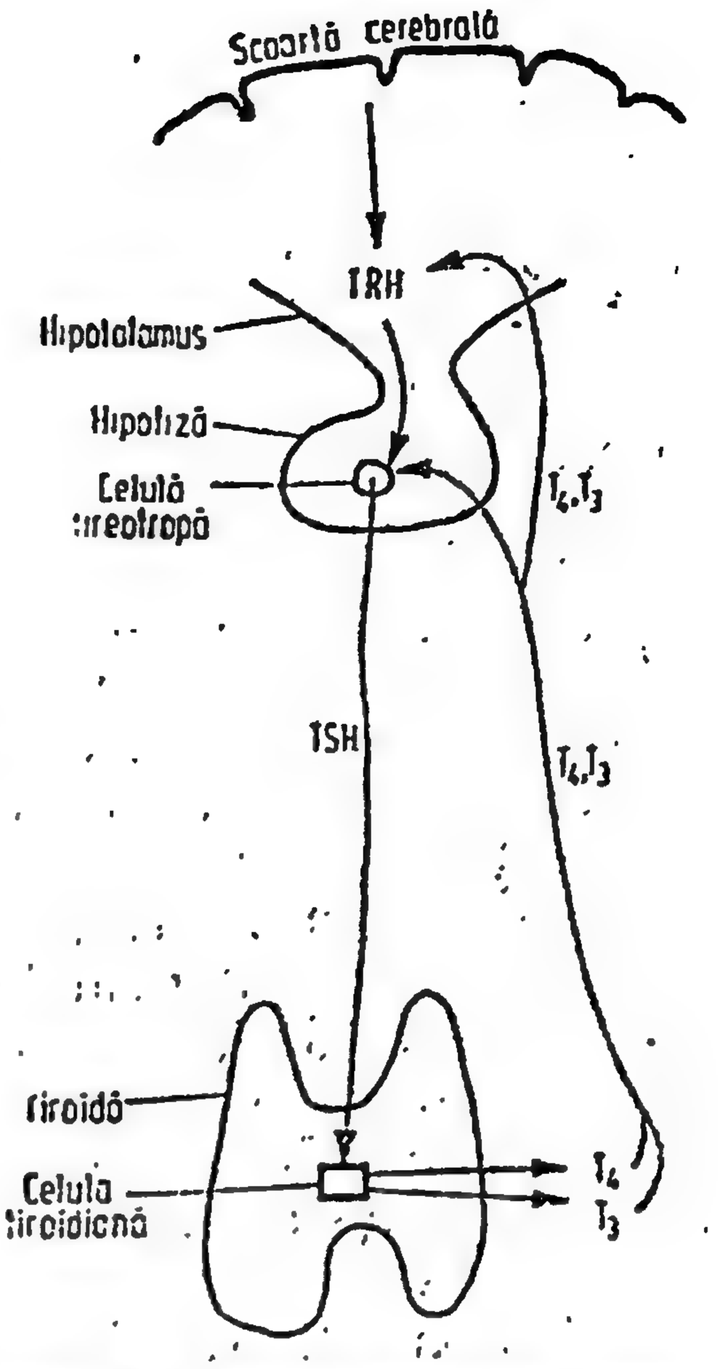


Fig. 61. Reglarea secreției hormonilor tiroidieni.

TSH este o glicoproteină compusă din două lanțuri peptidice (subunități alfa și beta). Subunitatea alfa este comună cu cea a FSH și LH. Subunitatea beta este diferită de cea a FSH și LH și îi conferă specificitatea biologică și imunologică. Secreția de TSH este reglată și de nivelul circulant al T_4 și T_3 prin fracțiunea lor liberă. Secreția de TSH crește cînd nivelul circulant al hormonilor tiroidieni scade, iar cînd nivelul circulant al hormonilor tiroidieni este crescut, secreția de TSH scade. Hormonii tiroidieni exercită un feedback negativ asupra celulelor tireotrope pituitare. Dozele mici de T_3 (15 μg) și T_4 (60 μg) administrate zilnic inhibă răspunsul TSH la stimularea cu TRH. TSH are un timp de înjumătățire de 50—60 minute și o rată de secreție zilnică de 50—200 mU. În hipertiroidism secreția de TSH este scăzută, iar în hipotiroidismul primar este crescută.

Scanned with OKEN Scanner

TSH prezintă un ritm circadian cu nivel maxim la ora 3 dimineața și un nivel minim după-amiaza. Nivelul circulant normal este între 1 și 10 μU/ml.

Acțiunea TSH la nivelul tiroidei este inițiată prin legarea de un receptor specific membranal, stimulînd adenilciclaza membranală și creșterea AMPc care la rîndu-i activează fosfokinaza, sinteza de RNA mesager și proteine (tiroglobulină) și toate treptele sintezei și eliberării de T_4 și T_3.

TSH este metabolizat, în primul rînd, la nivelul rinichiului și ficatului și, în mică măsură, la nivelul tiroidei.

Investigațiile de laborator ale funcțiilor tiroidiene. *Investigații bazale. T_4 seric total determinat RIA* (radioimmunoassay). Metoda se bazează pe legarea hormonului marcat cu ^{125}I de o proteină specifică (anticorp) și eliberarea hormonului marcat din această legătură de către hormonul nemarcat din ser (hormonul de dozat). Cu cît cantitatea de hormon din serul pacientului (hormon nemarcat) este mai mare, cu atît radioactivitatea hormonului marcat legată de anticorpul specific va fi mai mică. Pe baza unei curbe standard cu concentrații de hormon nemarcat cunoscute TSH, T_4, T_3 se poate calcula cantitatea de hormon din serul pacientului, după procentul radioactivității (hormonului marcat cu ^{125}I) legată de anticorpul specific (anticorp anti — TSH, T_4, T_3) (fig. 62—64).

Concentrația de T_4 la persoanele normale este în medie de 8 μg/dl (variind între 5—12 μg/dl). În hipertiroidism T_4 poate să crească pînă la 30 μg/dl, în hipotiroidism scade sub 5 μg/dl, iar în mixedem (lipsa țesutului tiroidian secretant), T_4 se poate găsi în limite de 0,5—2 μg/dl.

T_3 seric total RIA a cărei concentrație la persoanele normale este în medie de 150 ng/dl (variind între 80—220 ng/dl). Nivelul circulant al T_3 poate crește pînă la 500 ng/dl în hipertiroidie și este scăzut sub 80 ng/dl în hipotiroidie și mixedem.

Reverse T_3 (r T_3) prezintă un nivel de 30 ng/dl (cu limite între 20—40 ng/dl.

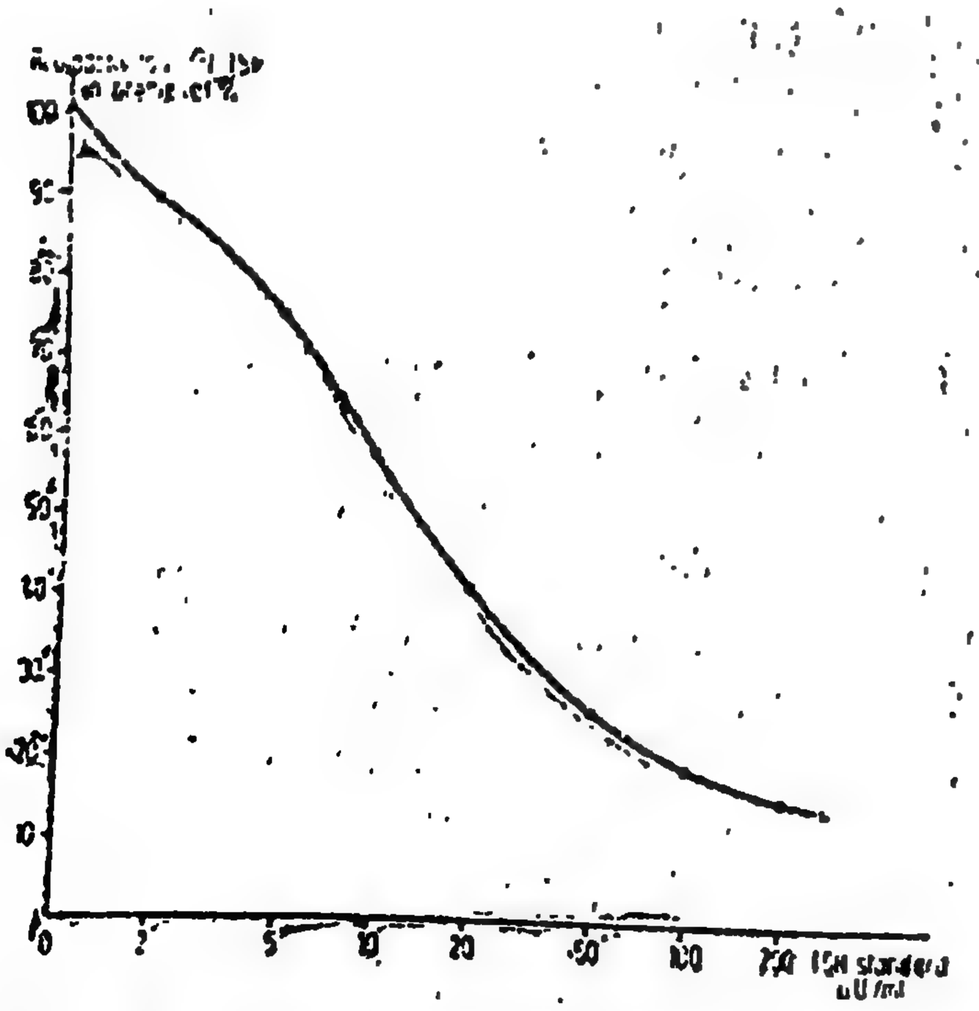


Fig. 62. Curba standard pentru dozarea RIA a TSH în μU/ml (C. Eșanu și colab.).

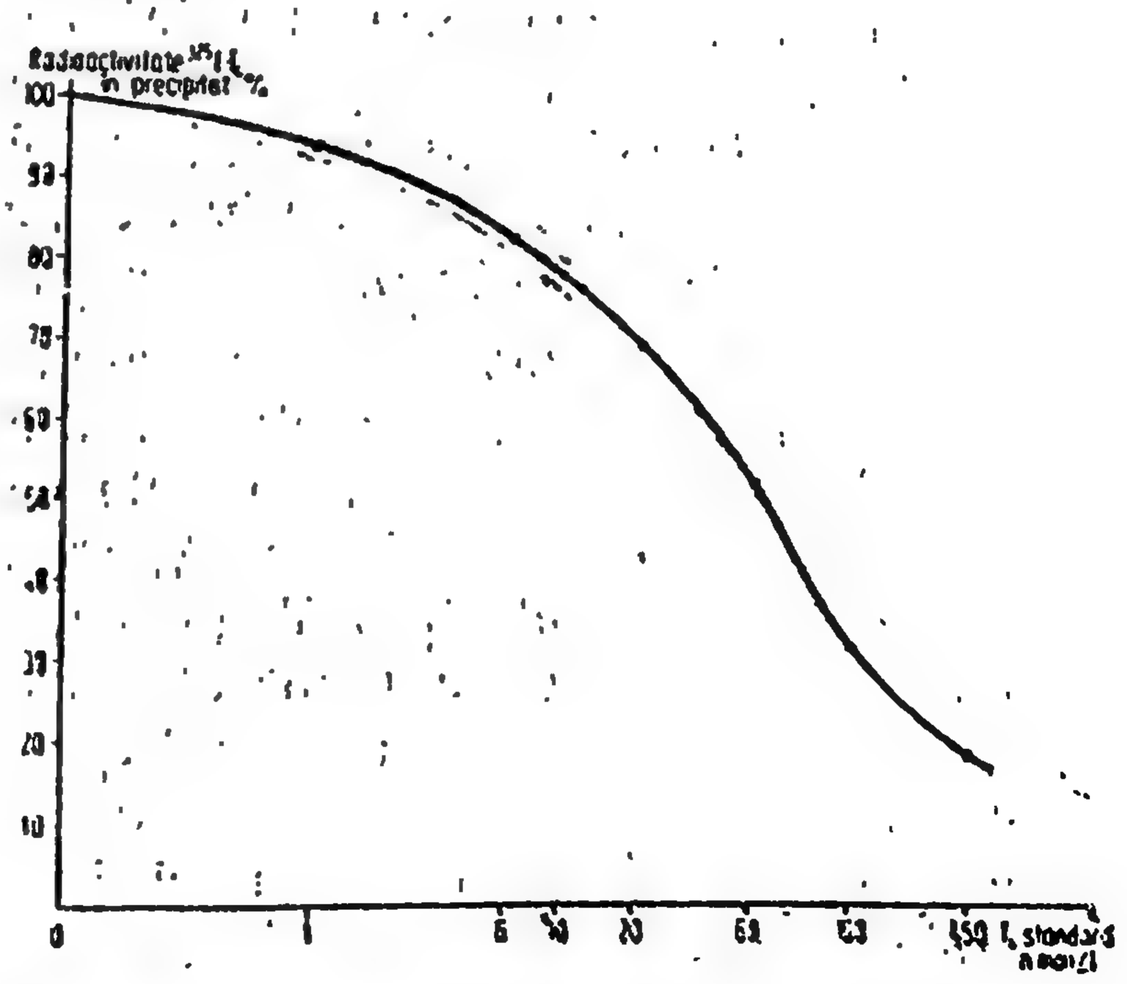


Fig. 63. Curba standard pentru dozarea RIA în ser a tiroxinei (T_4) în n moli/litru (nr. nmoli/lx 0,777 = nr. ng/ml) (C. Eșanu și colab.).

În laboratoare specializate se pot doza fracțiunea liberă a T_4 (free T_4), care circulă la un nivel de 0,5—2 ng/dl și fracțiunea liberă a T_3 (free T_3), care circulă la un nivel de 0,5—1 ng/dl.

TSH RIA prezintă valori medii normale de 5 μU/ml (cu variații între 0,5—10 μU/ml). În hipertiroidie (boala Graves, gușă nodulară toxică) TSH prezintă valori foarte scăzute sau nedetectabile. Nivelul crescut al hormonilor tiroidieni supresează celulele pituitare tireotrope în hipertiroidie. Imediat după tratamentul hipertiroidiei cu antitiroidiene de sinteză, radioiod sau chirurgical, crește TSH prin scăderea hormonilor tiroidieni circulanți. În hipotiroidismul și mixedemul primar, TSH seric crește între 15—2500 μU/ml în funcție de severitatea insuficienței tiroidiene.

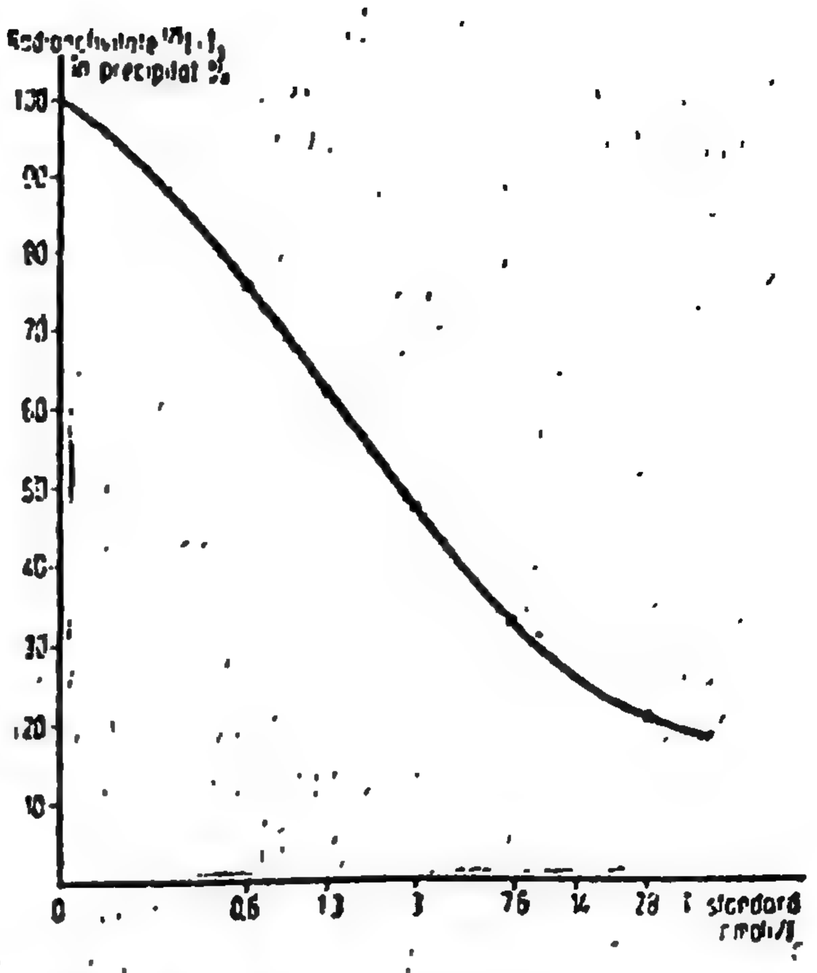


Fig. 64. Curba standard pentru dozarea RIA în ser a triiodotironinei (T_3) în n moli/litru (nr. n moli/l × 0,651 = nr. ng/ml). (C. Eșanu și colab.).

Investigații dinamice (teste care evidențiază reglarea hipotalamo-pituitară). *Testul de stimulare cu TRH* (fig. 65). Se administrează TRH 400 μg i.v. și se dozează TSH înainte de administrare (bazal) și după 30, 60, 90 și 120 minute. În mod normal, după acest test TSH crește atingînd nivelul maximum la 30 minute de 15—20 μU/ml și apoi scade treptat pînă la 120 minute.

În hipotiroidismul primar, la 30 minute apare un vîrf exagerat al TSH pînă la 100 μU/ml și apoi scade moderat, rămînînd la un nivel cres-

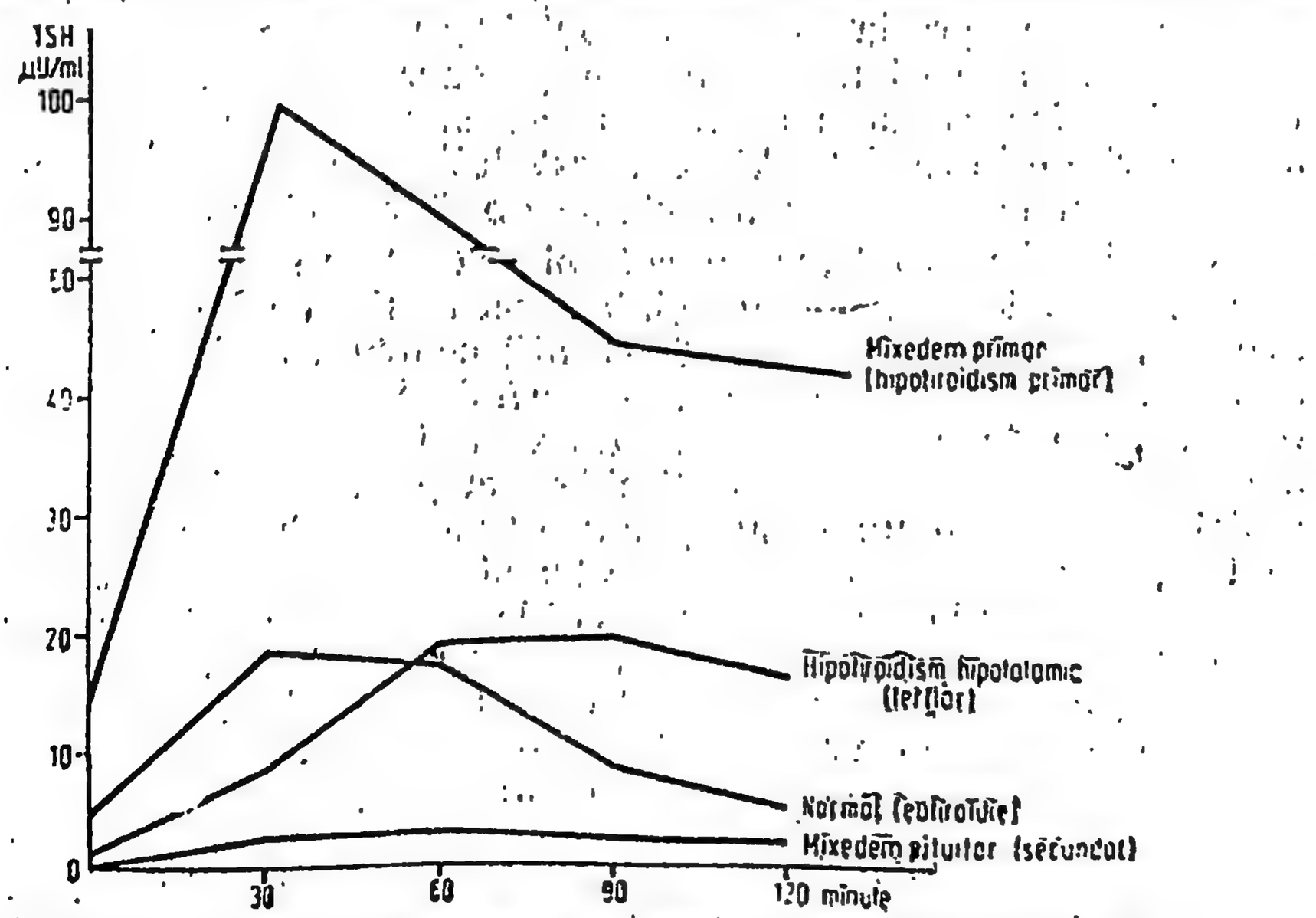


Fig. 65. Testul de stimulare cu TRH (400 μg i.v.) și răspunsul TSH la normal, mixedem pituitar (secundar), hipotalamic (terțiar) și primar.

Scanned with OKEN Scanner

cut deasupra a 40 μU/ml. Un răspuns absent sau subnormal al TSH apare în leziuni pituitare, iar un răspuns întîrziat al TSH, dar cu o creștere pînă la 60—120 minute deasupra normalului, sugerează prezența unei leziuni hipotalamice. Recent s-a introdus testul cu TRH administrat oral (40 mg) cu dozarea bazală a TSH (înainte) și după 3 ore de la administrare (cînd TSH ajunge la nivelul maxim). TSH crește după administrarea orală de TRH la persoanele normale de la 2 la 12 μU/ml, iar în hipotiroidismul preclinic TSH crește de la 10—20 μU la 100—160 μU/ml.

Testul de supresie cu T_3 (Werner). Se administrează 75—100 μg T_3, timp de 7—10 zile, cu măsurarea captării radionuclidului ^{99m}Tc (ionului pertechnetat TcO_4^-) după 20 minute și a nivelului T_4 în sînge. Se consideră că tiroida este supresibilă dacă nivelul circulant al T_4 sau captarea technețiului scade la normal sau cu 50% față de valorile inițiale (înainte de administrarea T_3). În hipertiroidie și boala Graves apare o lipsă de supresie tiroidiană (nesupresibilitate tiroidiană). Nesupresibilitatea tiroidiană poate să apară și în tiroidita cronică, gușa multinodulară și carcinomul tiroidian funcțional. Deoarece acest test este dăunător pentru pacient nu este folosit în special cînd există complicații cardiace. El a fost înlocuit cu testul la TRH, deoarece nesupresibilitatea tiroidei la T_3 este asociată cu răspunsul negativ după testul de stimulare cu TRH.

Investigații cu ajutorul izotopilor. Radioiodocaptarea cu ^{131}I (RIC). Se folosește izotopul ^{131}I cu timp de înjumătățire 8 zile. Pentru captare și scintigrafie tiroidiană (imaginea tiroidei prin scintilație) se folosește minimum 30 μCi $Na^{131}I$ (între 100 și 400 μCi). Valorile normale ale captării sînt $12 \pm 5\%$ la 2 ore și $25 \pm 5\%$ la 24 ore. (Se exprimă procentul din doza administrată.) Radioiodocaptarea este scăzută și cînd se introduce în organism iod prin substanțele de contrast folosite în radiologie (colecistografie, pielografie etc.), antiseptice iodate, unele medicamente ce conțin iod.

Captarea tiroidiană cu technețiu. Activitatea pompei iodului tiroidian se poate aprecia și cu izotopul ^{99m}Tc care este captat de glanda tiroidă prin aceleași mecanisme ca și iodul. Doza trasoare se administrează i.v., iar captarea maximă apare la 20—30 minute, valorile normale variind între 0,2—3,5%. Acest test este convenabil pacientului, deoarece numai după 20 minute poate fi combinat și cu scintigrafia.

Scintigrafia tiroidiană cu ^{131}I (planșa II) sau ^{99m}Tc a cărei imagine este combinată cu examenul clinic local al tiroidei. În caz de carcinom tiroidian doza de ^{131}I este de 2—6 mCi pentru vizualizarea metastazelor în afara ariei tiroidiene. Acest test evidențiază profilul anatomic al tiroidei, ariile de creștere sau reducere a sintezei hormonale, detectarea metastazelor funcționale sau tiroidei ectopice. Imaginea normală a tiroidei seamănă cu un fluture, radioactivitatea fiind distribuită uniform în lobi, lobul drept fiind de obicei mai mare decît cel stîng. În boala Graves scintigrafia confirmă mărirea de volum a tiroidei cu o creștere a concentrației trasorului în glandă. În gușa multinodulară netoxică apar zone hipofuncționale corespunzînd nodulilor palpabili. În cazul nodulului izolat se evidențiază nodulul cald, care este mult mai activ față de țesutul înconjurător. Nodulul rece apare în cazul unei tumori nefuncționale care nu captează izotopul. Același aspect poate să apară în cazul zonelor hemoragice sau cu degenerare chistică într-o gușă nodulară, adenom tiroidian, carcinom. În cazul nodulului rece se poate suspecta malignizarea la pacienții peste 40 ani în 20% din cazuri. În cazul tiroiditei acute,

Scanned with OKEN Scanner

subacute sau cronice (Hashimoto), apare o scădere accentuată a captării cu distribuire heterogenă. În hipotiroidia congenitală glanda tiroidă este localizată sublingual sau lingual. În caz de cancer tiroidian, după tiroidectomie totală și distrugerea țesutului restant cu ^{131}I și după întreruperea tratamentului de substituție, metastazele încep să concentreze suficient izotop pentru a se vizualiza.

Scintigrama tiroidiană prin fluorescență exprimă imaginea glandei tiroide obținută printr-un fenomen fizic: atomii ^{127}I stabili, iradiați cu o sursă de raze gamma (^{241}Am) emit prin fluorescență raze X caracteristice (27,5 KeV) captate de un detector cu semiconductori, conectat la un scintigraf rectiliniar convențional. Această tehnică evidențiază imaginea tiroidei prin distribuirea iodului stabil din țesutul glandular. Iradierea tiroidei în timpul acestui test este foarte mică (mai puțin de 200 milirad) și evidențiază foarte bine tumorile maligne de cele benigne.

Anticorpii antitiroidieni serici. Boala Graves, boala Hashimoto, hipotiroidismul primar sînt boli tiroidiene autoimune. Pînă în prezent au fost evidențiate patru tipuri de anticorpi antitiroidieni:

1. *anticorpul antitiroglobulinic* detectat prin tehnica fluorescentă, tehnica de aglutinare a hematiilor tanate sau prin RIA, care exprimă valori crescute la 90% dintre pacienții cu tiroidite autoimune sau boala Graves;

2. *anticorpul antimicrozomal* este detectat prin tehnica fluorescentă, RIA, aglutinarea hematiilor tanate etc. pe segmentele de tiroidă și este pozitivă în aproape 100% din cazurile de tiroidită Hashimoto;

3. *anticorpul anticoloidal*, detectat prin tehnica fluorescenței;

4. *anticorpul antinuclear*, detectat prin tehnica fluorescenței.

În prezent se folosesc tehnicile RIA pentru evidențierea anticorpilor antitiroglobulinici și antimicrozomali în serurile diluate de la pacienții cu boală Hashimoto, hipotiroidism primar, boală Graves și gușă netoxică.

Prezența anticorpilor este evidențiată printr-un titru mai mare de 20; de obicei titrul anticorpilor variază între 200 și 80000 în tiroiditele autoimune.

Imunoglobulinele din boala Graves: în boala Graves hiperfuncția tiroidiană apare printr-un mecanism de stimulare a tiroidei prin imunoglobuline din clasa G (IgG) prezente în serul pacienților, care acționează ca anticorpi față de una sau mai multe componente ale membranelor plasmatice tiroidiene (receptorul membranal al TSH), descrise sub diverse denumiri: TBIA, TBII sau HTSA, care cresc activitatea AMPc la nivelul receptorilor TSH ai celulei tiroidiene. Se folosesc membranele tiroidiene umane purificate ca surse de receptori TSH, pentru dozarea IgG antitiroidiene prin deplasarea ^{131}I — TSH de către acești anticorpi (tiyrotropin displacing activity — TDA), dîndu-se posibilitatea exprimării cantitative a acestor imunoglobuline în sîngele pacienților cu boală Graves. Acest test evidențiază imunoglobulinele la 100% din pacienții cu boală Graves. Dar tehnica TDA nu evidențiază numai imunoglobulinele specifice bolii Graves, ci și cele prezente în tiroidita Hashimoto și gușa nodulară toxică și netoxică.

Anticorpii antireceptor TSH *(TSH-RA — TSH receptor antibodies)* pot fi de două categorii:

1. stimulatori ai secreției de hormoni tiroidieni care induc tirotoxicoza în boala Graves (TSI) și

Scanned with OKEN Scanner

2. anticorpi care stimulează creşterea, diviziunea celulelor tiroidiene fără a afecta hormonosinteza (TGI).

Recent (1983), Ingbar şi colab. au purificat receptorul TSH din membrana adipocitului de cobai, numit RPG-Ig (receptor purified G-Ig) de 150 ori mai activ decît receptorul obţinut din membrana celulelor tiroidei umane, care este folosit ca reactiv în RIA pentru dozarea IgG specifice bolii Graves (TBIA, HTSA, LATS). Metoda permite separarea acestor anticorpi de anticorpii antitiroglobulinici şi antimicrozomali.

Alte investigaţii ale glandei tiroide. *Electrocardiograma* (ECG), practicată sistematic în bolile tiroidiene, evidenţiază la hipertiroidienii vîrstnici fibrilaţia atrială, flutterul, extrasistolele multifocale, tahicardia paroxistică supraventriculară. În hipotiroidie şi mixedemul primar, ECG evidenţiază o încetinire a ritmului, reducerea complexului QRS, unde T aplatizate, prelungirea intervalului Q—T şi uneori blocul AV parţial (prelungirea intervalului P—Q).

Ultrasonografia tiroidei evidenţiază hiperplázia difuză sau localizată a tiroidei, ajutîndu-ne să obiectivizăm modificările după tratamentul de supresie cu T_4, să evidenţiem nodulul tiroidian chistic de adenom şi zonele de degenerare focală.

Biopsia tiroidiană prin puncţie cu un ac fin cu aspiraţie de celule reprezintă un mijloc de diagnostic ideal pentru diferenţierea nodulului malign de cel benign sau al infiltratului limfocitar tiroidian. S-a infirmat ipoteza că puncţia bioptică induce metastazarea carcinomului tiroidian.

Metabolismul bazal, prin măsurarea consumului de oxigen, reflectă efectele periferice ale hormonilor tiroidieni. Această tehnică tinde să fie abandonată prin lipsa de senzitivitate şi specificitate.

Reflexograma achiliană exprimă timpul de relaxare a tendonului lui Achile care este prelungit în hipotiroidie şi scurtat în hipertiroidie. Valorile normale variază între 280—320 ms (milisecunde). Alterarea acestui reflex apare şi în alte boli netiroidiene.

Radiografia de mînă este indicată pentru aprecierea vîrstei osoase în mixedemul congenital şi hipotiroidia infantilă. Vîrsta osoasă este mult întîrziată în mixedemul congenital comparativ cu vîrsta cronologică (planşele IV şi V) şi prezintă o întîrziere apreciabilă în hipotiroidia primară şi secundară a copilului (1—8 ani) şi pubertarului (8—18 ani).

GUŞA ENDEMICĂ ŞI CRETINISMUL ENDEMIC

Guşa endemică este o boală endocrină care se manifestă clinic prin mărirea de volum a glandei tiroide (hipertrofie şi hiperplazie de diverse grade), difuză la debut şi apoi, prin evoluţie nodulară, tabloul clinic manifestîndu-se funcţional prin eutiroidie sau hipotiroidie. Boala este indusă prin scăderea ingestiei de iod sub 100 µg/24 ore, datorită concentraţiei scăzute în alimente şi apă.

Cretinismul endemic constituie forma cea mai severă a guşii endemice, care apare prin tulburări în hormonosinteza tiroidiană, din cauza scăderii aportului matern de iod (sub 500 µg/24 ore) în perioada embriofetală ($2\ ^1/_2$—9 luni), manifestîndu-se clinic prin deficienţa accentuată a inteligenţei, cu predominanţa fie a hipotiroidiei şi oprirea creşterii, fie a

Scanned with OKEN Scanner

unui sindrom neurologic manifestat prin defecte ale auzului și ale vorbirii și tulburări caracteristice de diverse grade ale poziției și mersului.

Boala este răspîndită pe toate continentele, în regiunile montane și submontane. În țara noastră gușa endemică este prezentă pe ambele versante ale Munților Carpați, în Maramureș și Podișul Transilvaniei, precum și în nordul Moldovei.

Un rol important în depistarea și combaterea gușii endemice în țara noastră l-au avut Danielopolu, C. I. Parhon, Șt. Milcu, M. Pitiș ș.a.

Gușa endemică agravează starea de sănătate a unei populații prin creșterea mortalității infantile, regresiunea dezvoltării somatice și a inteligenței. Ea constituie o îngrijorare deosebită din punct de vedere medical, social, economic, cultural și politic și este o problemă importantă de sănătate în țara noastră și în multe alte țări ale lumii.

Simptomatologie și forme clinice. Boala, deși se manifestă clinic, în primul rînd, prin gușă (hipetrofia și hiperplazia glandei tiroide), afectează în formele mai severe, prin inducerea hipotiroidiei în viața embriofetală, a copilăriei, adolescenței și adultului, întreg organismul pînă la degenerarea ființei umane, în cazul cretinismului endemic.

Se consideră că o mărire de volum a glandei tiroide se încadrează în forma de gușă endemică, atunci cînd afectează mai mult de 5% din populația școlară cuprinsă între vîrsta de 6—18 ani.

Depistarea gușii se face examinînd clinic (inspecție și palpare) regiunea anterioară a gîtului, din fața sau din dreapta pacientului. Pacientul stă în poziție normală (gîtul relaxat cu privirea pe orizontală) și gîtul în extensie maximă anterioară și laterală pentru a evidenția ramura internă a mușchiului sternocleidomastoidian, reper important în clasificarea gușii după mărime. După ce s-a reperat protruzia glandei tiroide trebuie să se demonstreze, prin deglutiție, dacă formațiunea ține de glanda tiroidă; urmează mișcările deglutiției, dacă este separată de tiroidă nu urmează aceste mișcări. Cînd glanda tiroidă este abia vizibilă comparăm dimensiunile celui mai mare lob (de obicei, lobul drept) cu dimensiunile ultimei falange a policelui drept al subiectului examinat.

După recomandările O.M.S. (1979), de acord cu Stanbury și col. (1980), gușa endemică este clasificată în următoarele stadii sau grade:

— *stadiul 0 (zero):* persoană care nu prezintă gușă. Glanda tiroidă nu se evidențiază nici la palpare și nici la inspecție cu gîtul în extensie maximă și deglutiție;

— *stadiul 1 (gușă mică)* (fig. 66): prin inspecție cu extensia maximă a gîtului și deglutiție, lobii laterali ai glandei tiroide sînt palpabili și vizibili, iar lobul cel mai mare (de obicei, drept) depășește dimensiunile falangei terminale a policelui subiectului examinat. Prezența unui nodul discret intră în acest stadiu;

— *stadiul 2 (gușa mijlocie)* (fig. 67): gușa este vizibilă cu capul în poziție normală (gîtul relaxat, privirea pe orizontală). Privit din față, gîtul apare deformat în partea sa anterioară. Examinată prin extensie maximă a gîtului (anterior și lateral), gușa nu depășește lateral ramura internă a sternocleidomastoidianului;

— *stadiul 3 (gușa mare)* (Fig. 68): gușa este vizibilă de departe (10 m), gîtul fiind relaxat (poziția normală a capului). Lateral, prin ex-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 66. Gușă endemică gr. I O.M.S.

tensia gîtului și deglutiție, observăm că gușa depășește ramura internă a sternocleidomastoidianului (unilateral sau bilateral); inferior ajunge pînă la baza gîtului, iar superior pînă la cartilajul tiroid. Poate produce tulburări, de compresiune (fonație, deglutiție, respirație, circulație) de diferite grade;

— *stadiul 4 (gușa voluminoasă, gigantă, enormă, monstruoasă)* (fig. 69) deformează gîtul anterior și lateral, iar superior ajunge pînă la mandibulă (gușa voluminoasă) sau mastoidă (gușa gigantă), jenează mișcările capului și produce mari tulburări de compresiune (circulatorii, respiratorii, deglutiție, fonație).

Gușa endemică poate fi *difuză*, cînd este recentă, și *nodulară*, cînd prezintă o evoluție de mulți ani (5—30 ani). Nodulul unic sau multiplu este palpabil și vizibil dacă depășește diametrul de 10 mm și poate fi chist coloidal, adenom

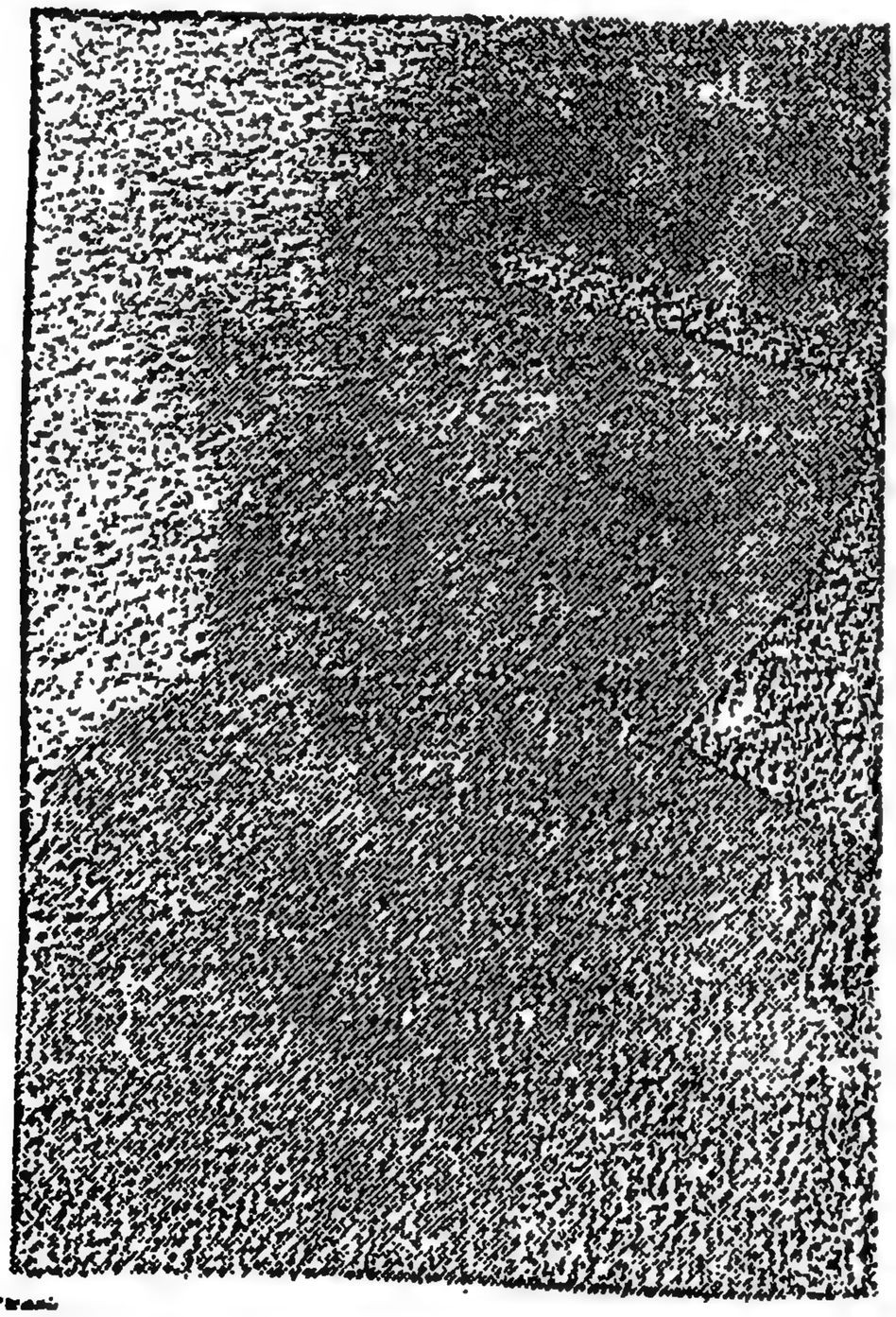


Fig. 67. Gușă endemică gr. II O.M.S.

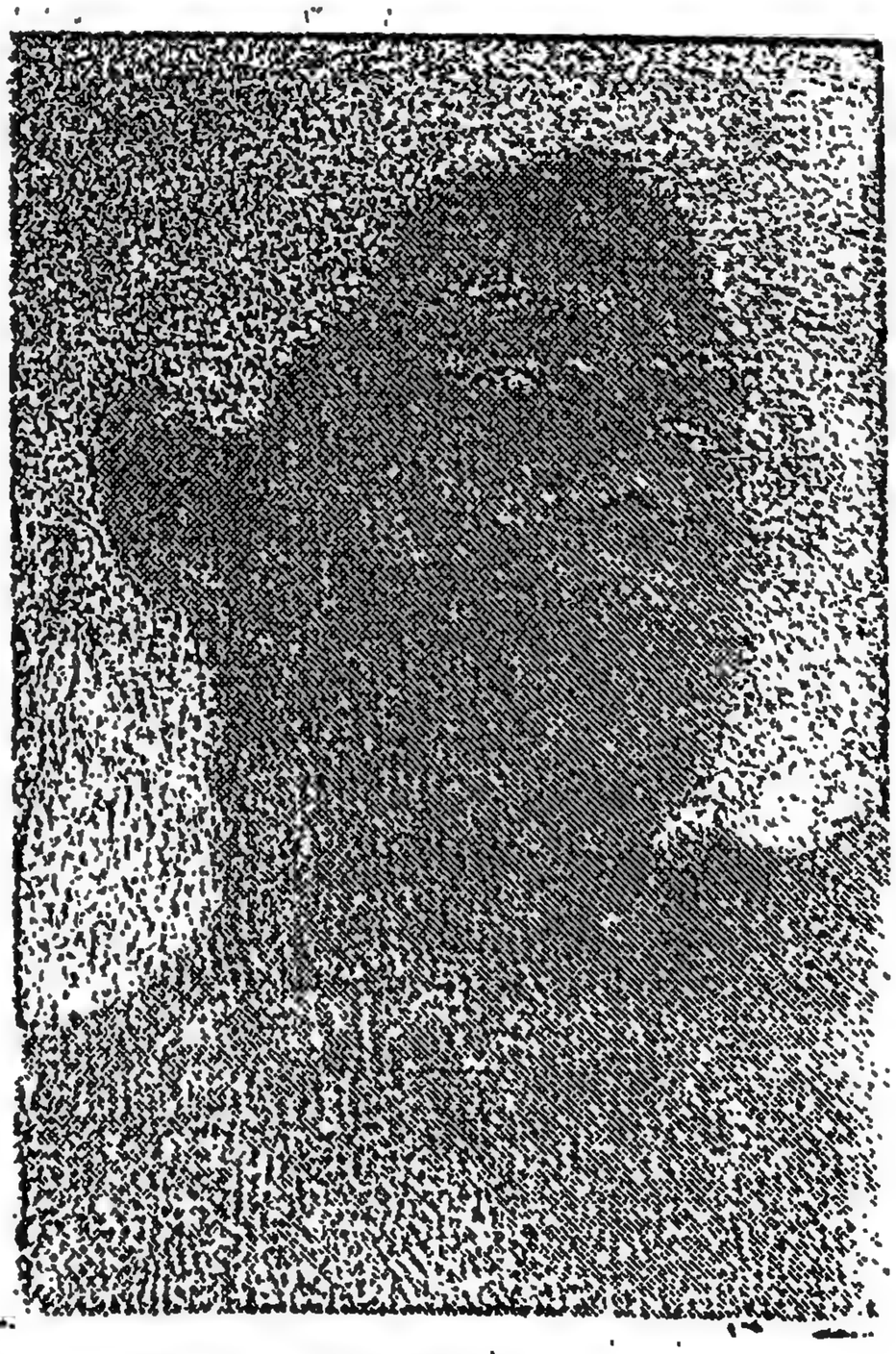
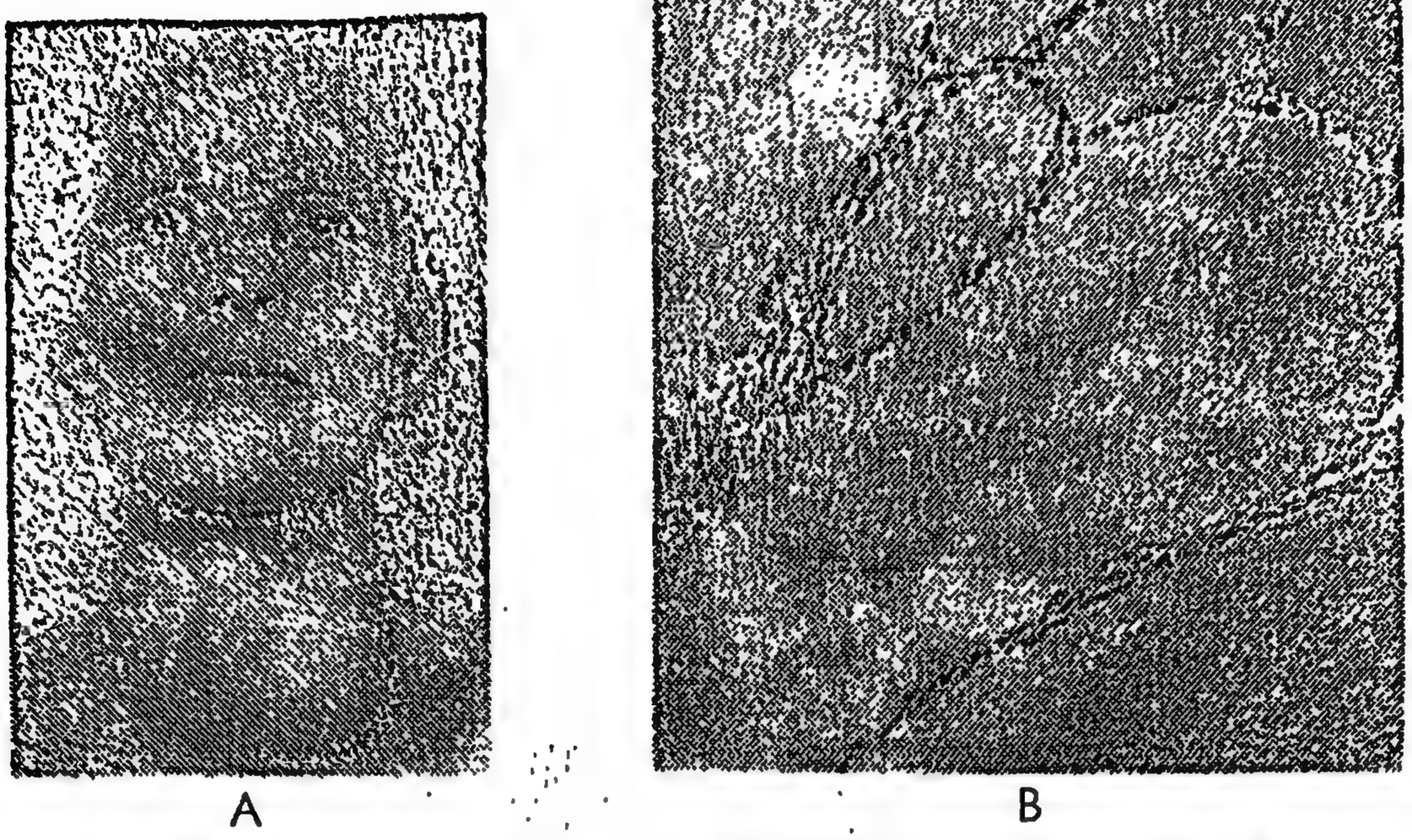


Fig. 68. Gușă endemică gr. III O.M.S.



A B

Fig. 69. Guşă endemică gr. IV O.M.S. (A) ai cărei foliculi sînt atrofici, destinşi de coloid (B).

sau carcinom. Se vor descrie localizarea la nivelul lobului, mărimea (diametrul în cm), consistenţa, evidenţierea adenopatiei adiacente dacă există. Guşa endemică nodulară este mixtă (şi difuză şi nodulară).

La examenul clinic, din punct de vedere funcţional, guşa poate fi netoxică (eutiroidiană), toxică, hipertiroidizată (adenom toxic, guşă plurinodulară toxică, boala Graves), cu hipotiroidie sau mixedem.

După consistenţă evidenţiată prin palpare mono- sau bimanuală, aşezîndu-ne în faţa, în dreapta sau în spatele pacientului, guşa poate fi elastică (consistenţa muşchiului striat relaxat), fermă (consistenţa muşchiului striat în contracţie), dură (lemnoasă), calcară (calcificată).

Examenul ultrasonografic ne permite să calculăm volumul guşii în mililitri.

După Şt. Milcu guşa endemică din punct de vedere funcţional poate fi oligosimptomatică (se manifestă numai prin hipertrofia şi hiperplazia glandei tiroide), endocrinopată (cu hipotiroidie, mixedem congenital şi al adultului, guşă hipertiroidizată, hipotrofie staturală, întîrziere pubertară, spasmofilie) şi neuropată (cretinismul endemic sau forme atenuate de cretinism, surdomutism, bîlbîială, epilepsie).

Iniţial descrierea cretinismului se referă la sindromul de surdomutism, cu întîrziere mentală şi fizică, purtător de guşă.

Boala apare în ariile de mare endemicitate (guşa endemică pînă la 100%), fiind asociată cu anomalii ale glandei tiroide.

Diferenţa dintre hipotiroidismul congenital (mixedemul congenital) şi cretinismul endemic este importantă din punct de vedere clinic şi etiologic. Hipotiroidismul congenital rezultă printr-o anomalie în dezvoltarea embrionară a glandei tiroide (dizgenezie tiroidiană), prin poziţia tiroidei pe tractul canalului tireoglos, absenţa congenitală a tiroidei (agenezie

Scanned with OKEN Scanner

tiroidiană), un defect al hormonogenezei tiroidiene sau o leziune a glandei tiroide prin iradiere.

Cretinismul endemic este definit prin 3 criterii majore:

1. *epidemiologic* este asociat cu guşa endemică şi severitatea deficienţei iodului în dietă;

2. *manifestări clinice:* deficienţă mentală (reducerea inteligenţei) împreună sau cu: a. o predominanţă a *sindromului neurologic* manifestat prin defecte ale auzului (surditate) şi ale vorbirii (mutism), cu tulburări de diverse grade ale poziţiei (atitudinii, ţinutei) şi mersului, diplegie şi strabism sau b. o predominanţă a *hipotiroidismului* şi opririi creşterii; c. o mixtură a formei neurologice şi celei hipotiroidiene;

3. posibilitatea prevenirii cretinismului endemic prin corectarea deficienţei de iod în dietă.

Cazurile de cretinism endemic studiate de noi (C. Eşanu şi col.) în judeţul Dîmboviţa se încadrează predominant din punct de vedere clinic şi hormonal în forma neurologică (fig. 70—72) cu hipotrofie staturală şi aspect somatic dizarmonic, facies cu mimică grotească şi rîs stupid sau prietenos faţă de persoanele cunoscute, dezorientare în timp şi spaţiu, inteligenţă foarte redusă (lipsa limbajului articulat, lipsa de răspuns sau răspuns incorect la solicitarea prin semne sau vorbire), surdomutism, imposibilitatea aplicării celei mai elementare educaţii în vederea prestării unor munci sociale, în unele cazuri dragoste şi devotament faţă de animalele domestice. Manifestările neurologice sînt de tip spastic (hiperreflectivitate osteotendinoasă, greutate în coordonarea mişcărilor motorii în repaus şi mers). Pacienţii prezintă guşă nodulară de diverse mărimi (mijlocie, mare, voluminoasă, uneori cu tulburări de compresiune). Sexua-

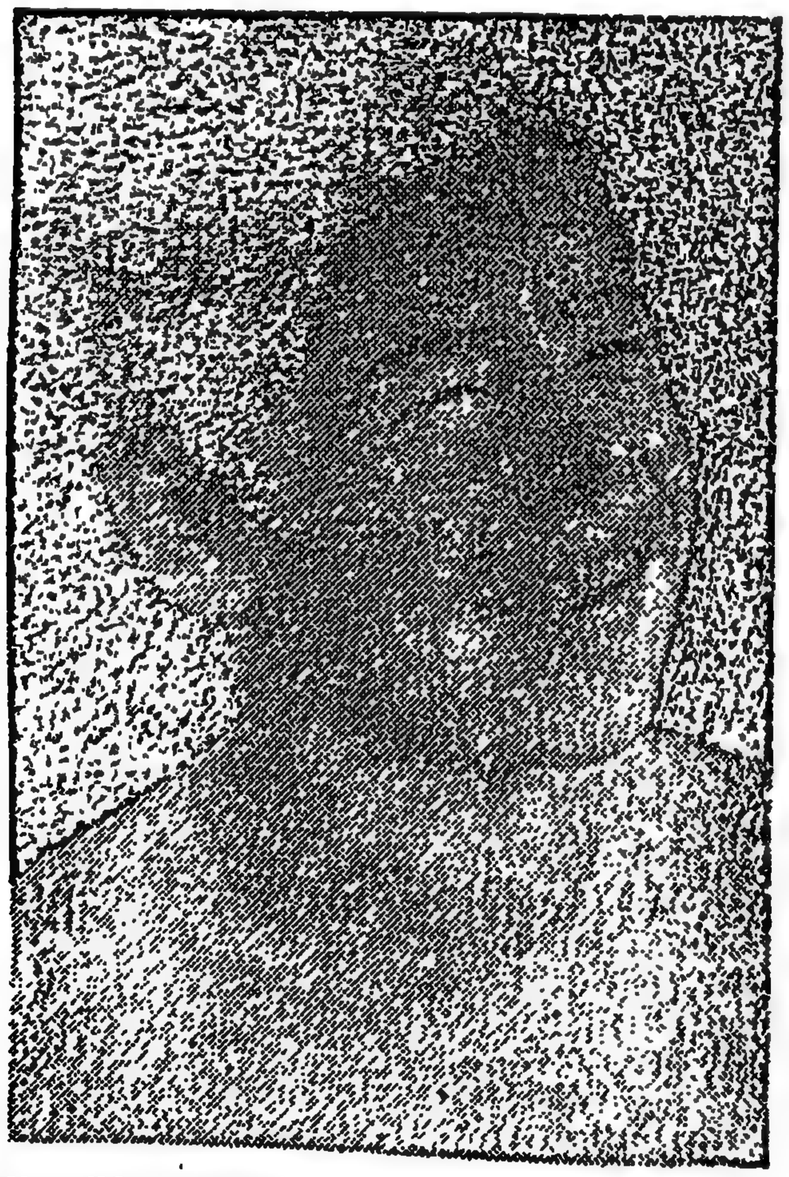


Fig. 70. Cretin endemic — formă clinică neurologică în vîrstă de 17 ani cu guşă voluminoasă plurinodulară cu tulburări de compresiune.

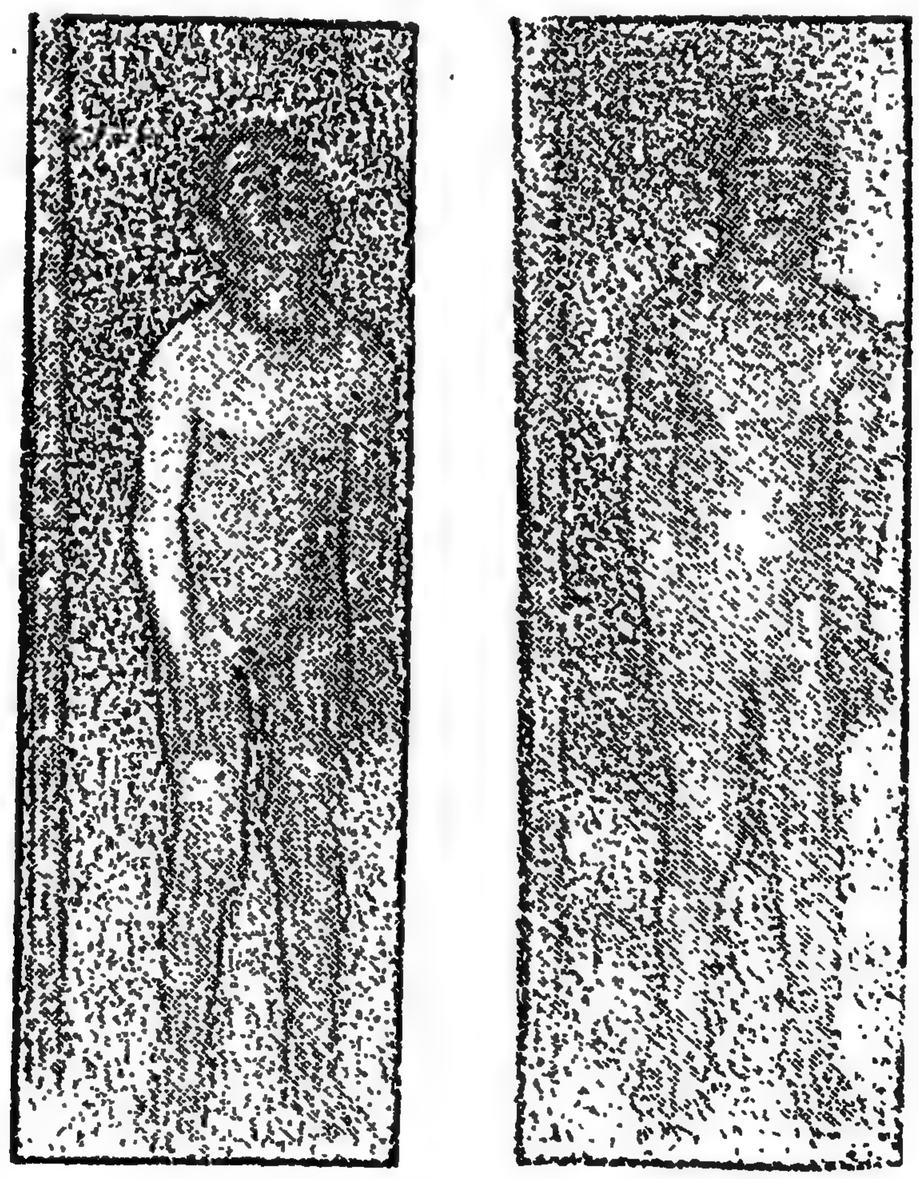


Fig. 71. Cretin endemic cu tulburări motori accentuate ale poziţiei şi mersului.

lizarea somatică (genitală şi fenotipică) şi psihică este în limite normale sau spre limita inferioară a normalului. Femeile prezintă întîrzieri în apariţia menarhei, perioade de amenoree de 3—6 luni, iar menopauza se instalează între 48—50 ani. Printre rudele apropiate ale pacientului: părinţi, fraţi, unchi, veri apare unul sau mai mulţi cretini. Într-un caz pacienta a dat naştere unui făt cretin.

Cercetările hormonale aplicate în 10 cazuri de cretinism endemic (vîrsta medie de 53 ani), evidenţiază următoarele modificări comparativ cu persoanele normale: T_4, un nivel net scăzut cu o creştere compensatorie a TSH şi T_3, un nivel scăzut al GH; valori crescute ale prolactinei; LH cu valori crescute şi valori scăzute ale FSH; valori mai crescute ale testosteronului plasmatic (tabel 19).

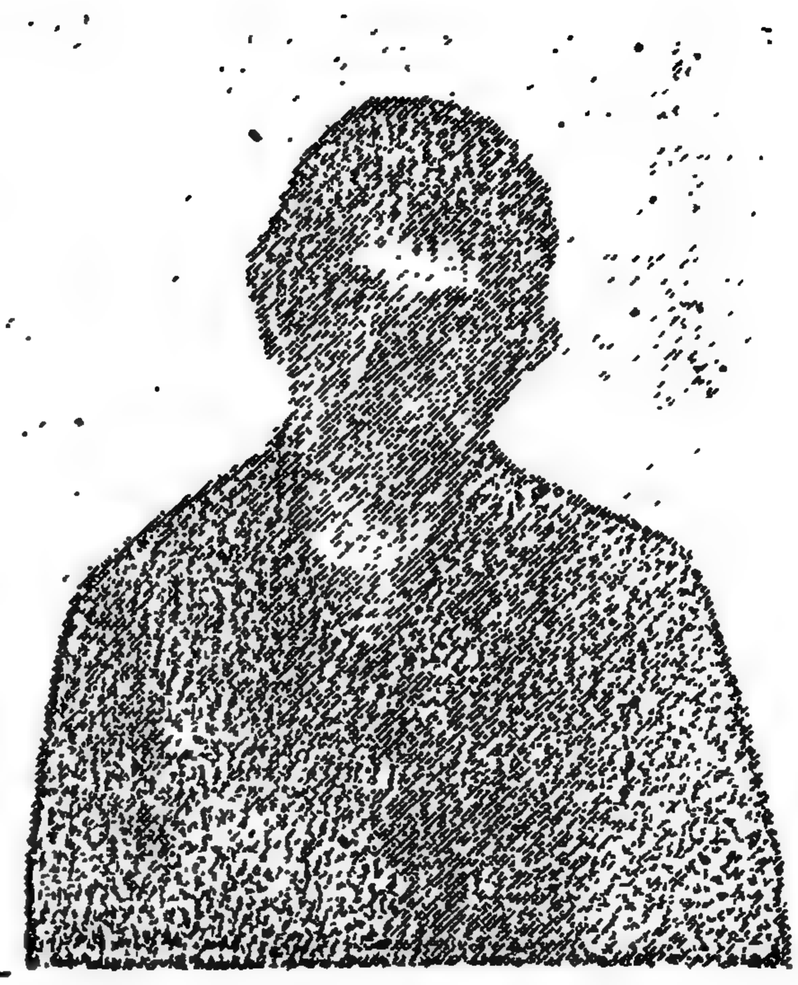


Fig. 72. Cretin endemic în vîrstă de 53 ani — formă clinică neurologică.

Rolul iodului în etiopatogenia cretinismului endemic este dovedit prin deficienţa lui în dieta mamei înainte de concepţie, în timpul sarcinii şi în timpul alăptării, care duce la tulburări ale embriogenezei timpurii, înainte şi după dezvoltarea tiroidei fetale, cu insuficienţa sintezei hormonilor tiroidieni care sînt esenţiali pentru dezvoltarea tubului neural şi a creierului, în reglarea axonogenezei, sinaptogenezei şi orientării spaţiale a neuronilor.

Tabelul 19

Nivelul circulant al TSH, T_4, T_3, HGH(STH), prolactinei, LH, FSH şi testosteronului la un număr de 10 cazuri cu cretinism endemic (vîrsta medie 53 ani), comparativ cu persoanele normale de aceeaşi vîrstă medie.

Hormonul circulant	Cretinismul endemic	Nr. cazuri	Persoane normale	Nr. cazuri	Semnificaţia statistică p
TSH μU/ml	6,99± 1,5	10	2,74±0,22	87	<0,01
T_4 μg/dl	6,08± 0,5	10	9,08±0,65	20	<0,001
T_3 ng/dl	199,00±24	10	131,60±2,44	58	<0,01
HGH ng/ml (STH)	1,03± 0,05	10	2,38±0,15	20	<0,001
Prolactină ng/ml	22,60± 2,40	10	12,80±1,25	20	<0,001
LH mUI/ml	172 ± 34	10	82,60±3,80	20	<0,01
FSH mUI/ml	35 ± 2,80	10	125,10±7,61	20	<0,001
Testosteron ng/ml	5,46± 1,30	10	1,25±0,09	15	<0,003

Deficienţa iodului în dieta mamei induce o hipotiroidie maternă şi fetală manifestată hormonal printr-o scădere accentuată a T_4 şi o creştere a T_3 şi TSH cu o hipotiroidie clinică atenuată a mamei. Adiministrarea a 500 μg de iod/zi mamei în timpul sarcinii şi alăptării induce normalizarea hormonosintezei materne şi fetale şi previne apariţia cretinismului.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie. Guşa endemică este o boală de adaptare care apare cînd cantităţile de iod necesare hormonosintezei tiroidiene sînt insuficiente (sub 100 μg/24 ore). Procesele de adaptare sînt declanşate prin stimularea secreţiei de TSH indusă de scăderea nivelului hormonilor tiroidieni în circulaţie şi la nivelul receptorilor tisulari (periferici şi neuronali). Consecinţa acestei stimulări tireotrope prelungite duce la dezvoltarea guşii, care este principalul semn al bolii.

În guşa endemică apar următoarele modificări hormonale:

— o creştere a secreţiei de TSH, care induce hiperplazia tiroidei şi alte anomalii morfologice (dezvoltarea nodulilor, involuţia coloidului);
— o creştere a captării iodului;
— modificări (anomalii) ale depozitării iodului, sintezei hormonale şi a tiroglobulinei;
— creşterea raportului MIT/DIT la nivelul tiroidei;
— creşterea sintezei de T_3 (în deficienţa de iod tiroida secretă predominant T_3);
— scăderea sintezei de T_4;
— creşterea raportului T_3/T_4 la nivelul hormonosintezei şi în sînge. Aceasta este un mecanism important al adaptării la deficienţa de iod, deoarece T_3 este de 4 ori mai activ decît T_4 şi mult mai eficient decît T_4 în menţinerea stării de eutiroidie în regiunile cu aport insuficient de iod.

Pentru a aprecia gradul în care o populaţie este afectată de deficienţa iodului, O.M.S. a propus o clasificare a guşii endemice în 3 grade, după media excreţiei urinare a iodului per gram de creatinină:

— *gradul I:* gușă endemică, cu excreţia urinară a iodului mai mare de 50 μg/g creatinină. La acest nivel, hormonosinteza este adecvată pentru o dezvoltare somatică şi a inteligenţei în limite normale;

— *gradul II:* gușă endemică cu o excreţie urinară a iodului între 25—50 μg/g creatinină. La acest nivel hormonosinteza este deficitară şi există riscul hipotiroidiei, dar nu a cretinismului;

— *gradul III:* gușă endemică cu o excreţie urinară a iodului sub 25 μg/g creatinină. La o asemenea populaţie, cretinismul apare ca un risc serios.

Morfopatologie. Guşa endemică se caracterizează prin hiperplazie difuză parenchimatoasă la nou-născuţi şi copii preşcolari (1—6 ani), hiperplazie difuză coloidală la copii şi adolescenţi (7—18 ani), hiperplazie parenchimatoasă nodulară (nodulul parenchimatos neîncapsulat) la adulţii tineri şi hiperplazie coloidă nodulară la adulţii vîrstnici.

Ultrastructura guşii endemice parenchimatoase sau hiperplazice evidenţiază microvili hipertrofici care pătrund adînc în lumenul folicular. Apare o expansiune a reticulului endoplasmatic cu formarea de cisterne care conţin o substanţă granulară fină. Mitocondriile sînt numeroase şi mari, aparatul Golgi este hipertrofic, nucleii sînt mari şi conţin cromatină dispersată omogen.

În hiperplazia difuză coloidală (guşa coloidă) microvilii sînt scurţi şi subţiri, citoplasma conţine granule rotunde, dense, de diferite mărimi, reticulul endoplasmatic este compus din vezicule mici, mitocondriile sînt puţine la număr şi sărac organizate, nucleul este oval şi sărac în cromatină, închis într-o membrană fină.

După introducerea tratamentului cu iod în sare sau alimente, apar următoarele modificări ale guşii:

Scanned with OKEN Scanner

— hiperplazia difuză parenchimatoasă a copiilor dispare;
— guşa coloidă difuză dispare la copii şi diminuă la adulţi;
— hiperplazia parenchimatoasă nodulară, la adulţii tineri dispare în peste 50% din cazuri;
— guşa nodulară parenchimatoasă a adulţilor nu se reduce ca frecvenţă.

Prevenirea gușii endemice prin iod are cea mai mare eficacitate în prima şi a doua decadă a vieţii.

Cancerul tiroidian şi guşa endemică. Carcinomul folicular şi, anaplastic şi, în special, sarcomul sînt mult mai frecvente în regiunile de gușă endemică. Formele benigne (carcinomul papilar) sînt mult mai rare.

Se sugerează o corelaţie directă între cancerul tiroidian şi guşa endemică.

Toate cazurile suspecte de cancer tiroidian trebuie examinate clinic cu atenţie, diagnosticate prin puncţie bioptică cu ac fin şi evaluate citologic şi scintigrafic.

In cancerul tiroidian din ariile de gușă endemică se aplică tratamentul chirurgical (tiroidectomie totală), chiar în cazurile cu metastaze. Eliminarea completă a ţesutului tiroidian restant şi a metastazelor depinde de răspunsul la terapia cu ^{131}I. Tratamentul cu ^{131}I dă bune rezultate în carcinoamele care captează iod la nivelul metastazelor.

Profilaxia gușii endemice. Mijloacele profilactice de suplimentare a iodului prin sarea de bucătărie (20 mg KI la 1 kg sare) sau prin administrarea tabletei de KI de 1 mg are ca scop să asigure un consum mediu de 150—200 μg de iod pe zi la întreaga populaţie, cu excepţia femeilor gravide şi celor care alăptează, care au o nevoie de un minimum necesar de 500 μg/zi.

Profilaxia gușii endemice se poate face şi cu ulei iodat care conţine 475 mg iod per ml. Se folosesc preparate comerciale (lipiodol ultrafiltrabil, ethiodol, lipiodol ultrafluid), care se administrează i.m. profund în fesă, în doză de 0,5 ml pentru sugari pînă la 12 luni, 1 ml pentru copii între 1—5 ani, 2 ml între 5—10 ani, 3 ml între 10—18 ani şi 5 ml între 19—45 ani. Administrarea acestor doze de iod asigură minimum necesar de iod timp de 3—5 ani. Nu se administrează ulei iodat injectabil persoanelor peste 45 de ani şi la cele cu gușă nodulară, deoarece aceasta poate induce tirotoxicoza iodică.

Profilazia cu iod corect executată a redus incidenţa gușii endemice pînă la 5% şi a prevenit apariţia cazurilor de cretinism endemic.

Tratamentul curativ al gușii endemice. În cazul guşilor difuze se aplică tratamentul cu Na-L-tiroxină 0,1—0,150 mg/zi, timp de 3—6 luni, care asigură o supresie constantă şi eficientă a TSH. În cazul gușii endemice difuze guşa se reduce variabil pînă la normalizare. În cazul gușii nodulare se încearcă acelaşi tratament la persoanele sub 40 ani şi dacă, după 3—6 luni, nodulul nu regresează se recomandă tratamentul chirurgical.

In cazul guşilor nodulare mari, voluminoase sau gigante cu tulburări de compresiune se recomandă tiroidectomia subtotală, dacă la examenul morfopatologic intraoperator nu apare o leziune carcinomatoasă. După tiroidectomie pacientul trebuie tratat cu Na-L-tiroxină 0,1—0,2 mg toată viaţa, pentru substituţia hormonului tiroidian necesar şi prevenirea recidivei, prin supresie tireotropă.

Scanned with OKEN Scanner

In cretinismul endemic cu mixedem sau hipotiroidie se aplică tratamentul cu Na-L-tiroxină, care trebuie început de la naştere, pentru a se preveni evoluţia leziunilor neuronale ireversibile cu reducerea consecutivă a I.Q. (coeficientului de inteligenţă). Doza de Na-L-tiroxină este de 75 μg/zi în primul an şi între 75—125 μg în al doilea an de viaţă. Doza iniţială este de 25 μg şi se creşte cu 12,5 μg la două săptămîni pînă la doza de întreţinere.

HIPERTIROIDISMUL (TIROTOXICOZA)

BOALA GRAVES (HIPERTIROIDISMUL EXOFTALMIC)

Boala Graves este cea mai frecventă formă clinică de hipertiroidism, manifestată prin palpitaţii, tahicardie permanentă, astenie cu dispnee la cele mai mici eforturi, labilitate emotivă, nervozitate, insomnii, fremurături ale extremităţilor, accentuate de emoţie, transpiraţii, intoleranţă faţă de căldură, slăbire în greutate, exoftalmie cu mimică hiperemotivă şi hiperkinetică, gușă difuză de diverse mărimi (mică, mijlocie, mare şi mai rar, voluminoasă). Boala Graves prezintă o evoluţie agravantă pînă la fibrilaţie atrială, insuficienţă cardiacă, exoftalmie malignă şi rar, criză tirotoxică.

Boala apare printr-un proces autoimun (imunoglobuline din clasa G) numite LATS, LATS protector, TSI, TBIA, HTSA, TDA etc. care sînt anticorpi faţă de receptorul membranal al celulei tiroidiene la TSH, avînd acţiune asemănătoare cu TSH şi care stimulează hormonogeneza tiroidiană cu hiperproducţie de T_4 şi T_3 (independentă de reglarea hipotalamo-pituitară), creşterea de volum a glandei tiroide prin hiperplazie, infiltrarea limfocitară şi cu mucopolizaharide a ţesutului retrobulbar şi inducerea exoftalmiei.

Boala a fost menţionată de către Parry în 1825, descrisă clinic de către Graves în 1835 cînd menţionează gușa, tahicardia, palpitaţiile, astenia, scăderea în greutate, exoftalmia şi sugerează legătura dintre gușă, simptomatologia cardiacă şi oculară. În 1840, Basedow completează tabloul clinic (gușă, eretism cardiac, puls rapid, scădere în greutate, comportament hiperkinetic, exoftalmie cu limitarea mişcărilor globilor oculari) şi aplică tratamentul cu iod.

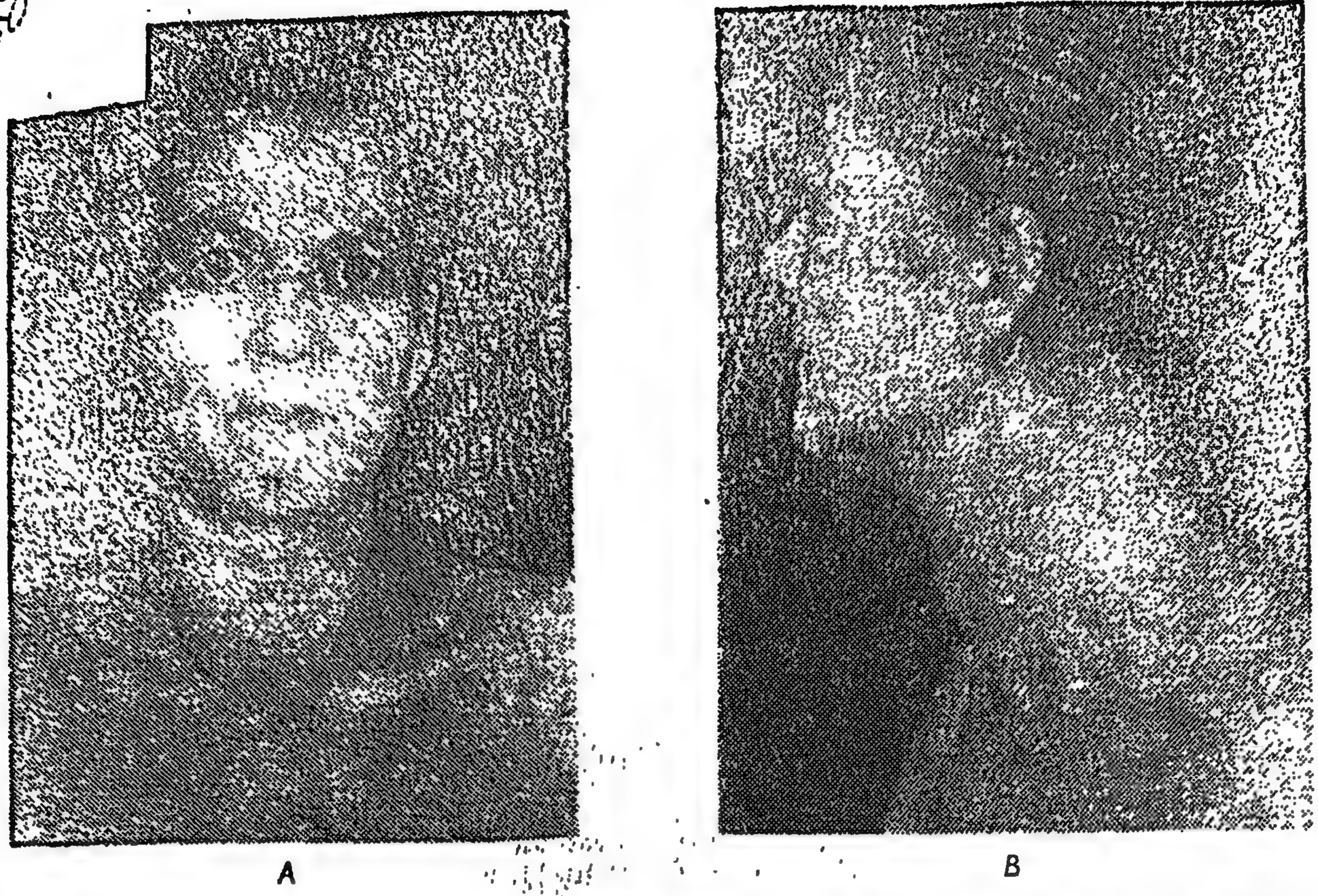
În 1913, Plummer descrie adenomul toxic tiroidian fără exoftalmie.

În ceea ce priveşte nomenclatura adoptată în ultimii ani se foloseşte termenul de gușă toxică sinonim cu cel de hipertiroidism şi tirotoxicoză cu subdiviziunea în gușă difuză toxică, mai frecventă la adulţii tineri şi gușă nodulară toxică uni- sau plurinodulară, mai frecventă la adulţii vîrstnici.

Toate formele clinice de hipertiroidism implică un exces de hormoni tiroidieni în circulaţie cu supresia secreţiei de TSH.

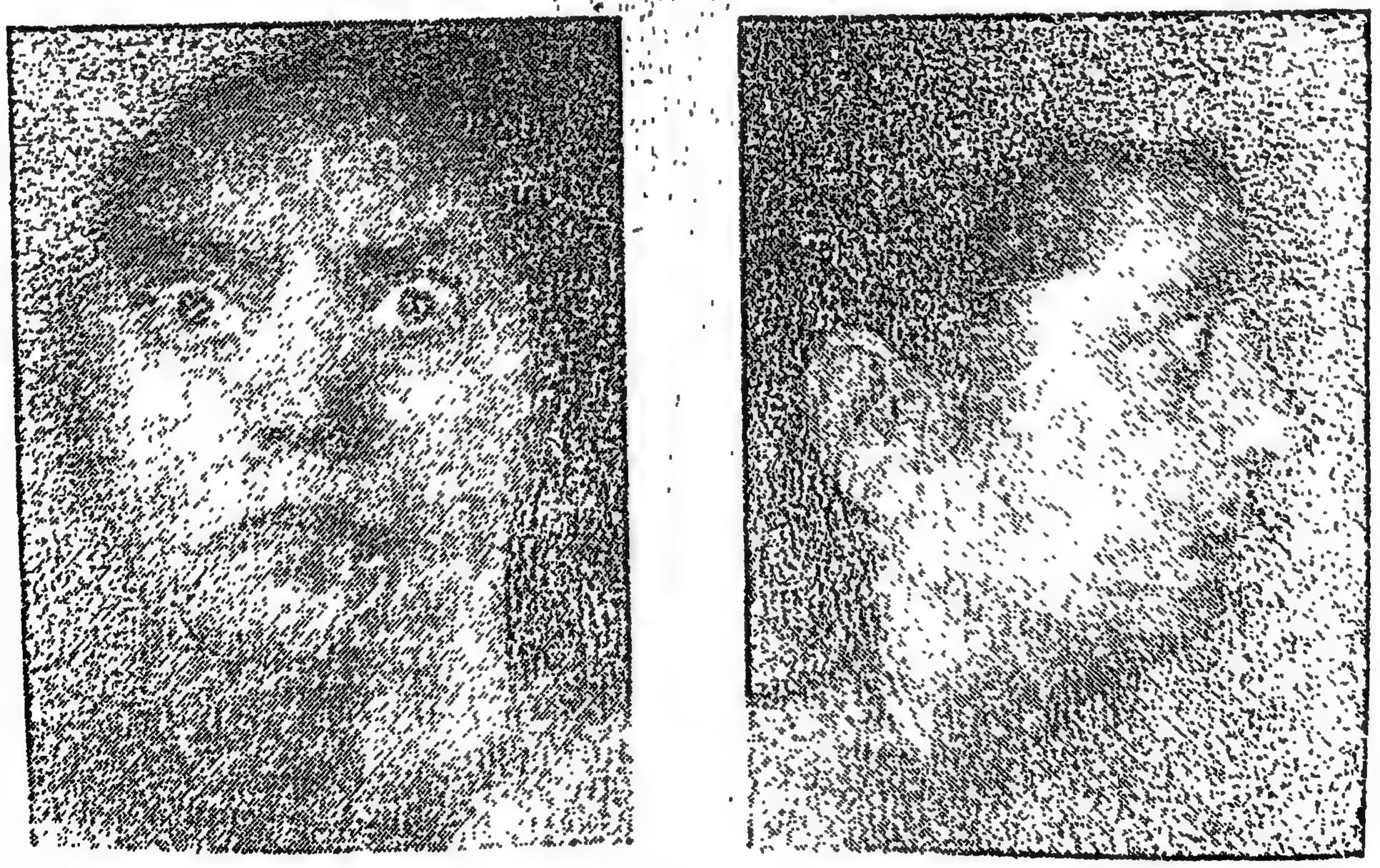
Incidenţa hipertiroidismului cu gușă difuză şi nodulară este mai mare în regiunile de gușă endemică, dar poate apărea în orice regiune. Se găseşte rar la copil şi excepţional la sugar, frecvenţa crescînd la pubertate (8—18 ani), la adultul tînăr (20—40 ani), cînd predomină gușa

Scanned with OKEN Scanner



A B

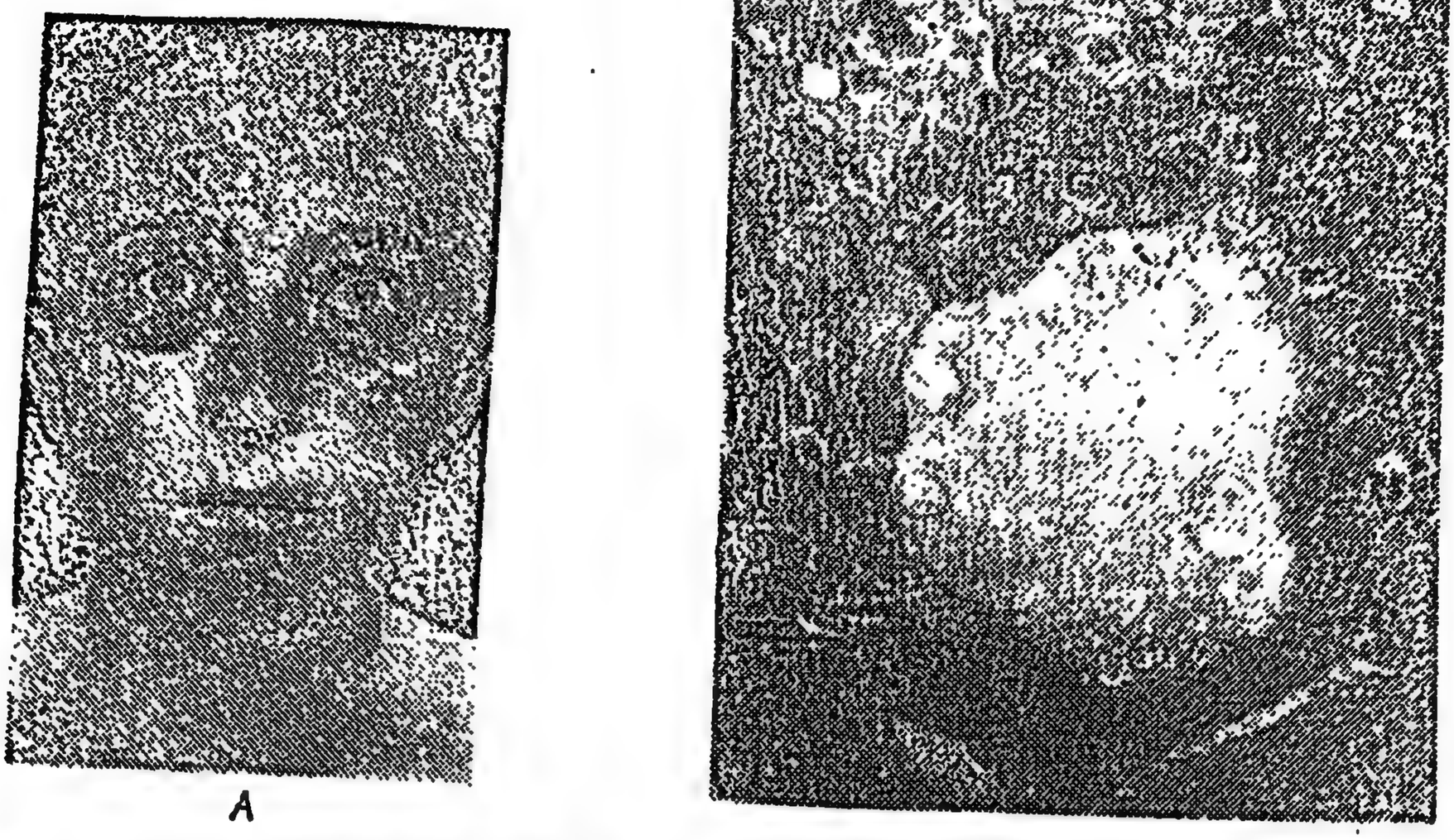
Fig. 73. Boala Graves cu exoftalmie și gușă difuză mare la o pacientă în vîrstă de 49 de ani:
***A* — față; *B* — profil.**



A B

Fig. 74. Boală Graves cu exoftalmie evolutivă și gușă mare la o pacientă în vîrstă de 41 de ani:
***A* — față; *B* — profil.**

Scanned with OKEN Scanner



A

Fig. 75. Boală Graves cu guşă mare şi exoftalmie evolutivă (A); examenul microscopic al guşii evidenţiază foliculi tiroidieni în hiperactivitate (B).

toxică difuză şi la adultul vîrstnic (40—60 ani), cînd predomină guşa nodulară toxică. După sex apare mai frecvent la femeie comparativ cu bărbatul în raport de 5 : 1.

Tabloul clinic (fig. 73—75). *Debutul* bolii Graves are loc insidios printr-o forma clinică atenuată manifestată prin astenie, iritabilitate, transpiraţii, labilitate emotivă, tahicardie, guşă abia vizibilă, moderată, exoftalmie vizibilă la inspecţia atentă. Boala poate evolua luni sau ani sub această formă clinică atenuată, agravîndu-se brusc, prin exacerbarea simptomatologiei pînă la forma tirotoxică, în urma unei stări de stres (infecţii febrile, traume emotive, traumatisme chirurgicale etc.), care stimulează producerea imunoglobulinelor implicate în patogenia bolii, în cadrul sistemului general de autoapărare imunitară.

1 *Examenul clinic al glandei tiroide* (vezi guşa endemică). Tiroida prezintă un proces de hipertrofie şi hiperplazie difuză (guşă difuză toxică), cuprinzînd uniform lobii şi istmul, frecvent predominînd ca mărime lobul drept. Guşa poate fi mică, mijlocie (30—40 g), mai rar mare sau voluminoasă cînd apar şi tulburări de compresiune. Consistenţa este elastică înainte de tratament şi fermă după aplicarea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză timp mai prelungit, care induce starea de hipotiroidie cu reactivarea TSH pituitar, accentuarea hiperplaziei glandulare şi vasculare. Mai rar guşa este plurinodulară (guşă nodulară toxică) cînd a preexistat debutului bolii (guşă hipertiroidizată). Scintigrama şi ultrasonograma vizualizează procesul difuz sau plurinodular. Guşa se poate reduce de volum cînd tratamentul cu antitiroidiene, imunosupresor (corticosteroizi) şi betablocant este condus şi aplicat corect.

2 *Examenul clinic al modificărilor oculare*. Oftalmopatia bolii Graves este nu numai un simptom ci şi o expresie specifică a nosologiei tirotoxicozei cu evoluţie agravantă în peste 30% din cazuri. Modificările oculare sînt bilaterale, simetrice sau predominante la un ochi, rar unilaterale. Ca

Scanned with OKEN Scanner

simptome pacienții reclamă fotofobie, hiperlăcrimare, senzație de nisip la nivelul corneei, senzație dureroasă sau de arsură retrobulbară. Aceste senzații variază de la o zi la alta și sînt mai pronunțate dimineața.

Faciesul este extrem de impresionant prin expresia oculară. Globii oculari apar proeminenți, pleoapele sînt retractate, lăsînd descoperită sclerotica deasupra și dedesubtul irisului, fanta palpebrală fiind larg deschisă. Protruzia globilor oculari se produce prin infiltrarea țesutului retrobulbar și se măsoară în milimetri cu ajutorul exoftalmometrului Hertel de la nivelul marginii laterale a orbitei pînă la nivelul suprafeței anterioare a corneei. Limita superioară a protruziei normale a globilor oculari este de 17 mm. De obicei pleoapele și glandele lacrimale sînt edemațiate. Protruzia globilor oculari împiedică acoperirea completă a corneei, expunînd-o la leziuni ulceroase, la început microscopice, și apoi macroscopice. La nivelul conjunctivelor poate să apară hipervascularizația și chemozisul. Cuprinderea în procesul autoimun a mușchilor extraoculari poate induce diplopie intermitentă sau permanentă cu o reducere a mobilității globilor oculari la privirea convergentă (privirea unui punct la rădăcina nasului), iar la privirea în jos, pleoapa superioară nu urmează mișcarea globului ocular. Dacă la palparea globului ocular cu pleoapele închise apare o rezistență, oftalmopatia începe să fie severă prin complicațiile infiltrative (oftalmopatie edematoasă). Protruzia globilor oculari apreciată în milimetri poate evolua pînă la prolaps, iar expunerea permanentă a corneei duce la ulcerații, infecții și în final, la panoftalmie. Chemozisul este accentuat, conjunctivele sînt edemațiate, și hemoragice, afectarea mușchilor oculari poate evolua pînă la oftalmoplegie. Poate apărea o diminuare a acuității vizuale și cîmpului vizual cu edem papilar cu evoluție finală pînă la orbire.

Oftalmopatia infiltrativă poate evolua și după tratament, iar frecvența ei este mai mare după tratamentul chirurgical fără echilibrare medicală preoperatorie.

Werner recomandă (1976) următoarea clasificare prescurtată a modificărilor oculare în boala Graves (stadii, clase):

— (0.) nu apar simptome sau semne oculare;

— (1.) apar numai semne (nu simptome): retracția pleoapei superioare, privire fixă, lărgirea fantei palpebrale fără apariția protruziei globilor oculari, asinergismului de convergență și oculopalpebral;

— (2.) semne și simptome ale țesuturilor moi: hiperlăcrimare, edem palpebral, fotofobie, senzație de nisip în ochi, edem conjunctival (chemosis) cu prolaps al conjunctivei, protruzia globilor oculari pînă la 21 mm.

— (3.) protruzia globilor oculari, peste 21 mm însoțită de semnele și simptomele din stadiul 1 și 2;

— (4.) afectarea mușchilor extraoculari prin edem muscular cu limitarea mișcărilor globului ocular în sus și lateral;

— (5.) afectarea corneei. Globii oculari nu pot fi acoperiți de pleoape (lagoftalmie), apar leziuni ale corneei; protruzia ajunge la maximum (32 mm);

— (6.) pierderea ireversibilă a vederii datorită afectării nervului optic (edem papilar, papilită, nevrită retrobulbară, atrofie optică).

3 **Manifestările cardiovasculare** sînt palpitațiile, tahicardia permanentă și crizele de tahicardie atrială paroxistică sau extrasistolică de durată variabilă. Palpitațiile violente în timpul nopții tulbură somnul și sperie pacientul. Tahicardia se accentuează, însoțindu-se de dispnee în

Scanned with OKEN Scanner

timpul efortului fizic obişnuit. Tahicardia cu AV (alură ventriculară) peste 90/m în timpul somnului este un important semn de tirotoxicoză. Tahicardia poate să fie absentă în blocul A—V (atrio-ventricular) complet sau incomplet. Tensiunea arterială sistolică este moderat crescută şi cea diastolică moderat scăzută. Apare un eretism cardiac şi vascular cu murmur sistolic la nivelul inimii şi suflu sistolic aspru pe traiectul arterelor mari (carotidă, aortă abdominală, femurală). ECG evidenţiază o creştere a amplitudinii undei P şi T, prelungirea intervalului P—R şi scurtarea intervalului Q—T, anomalii tranzitorii în conducerea atrioventriculară pînă la bloc complet.

Cercetările hemodinamice au evidenţiat o creştere a randamentului cardiac datorită creşterii volumului bătaie şi ritmului inimii, creşterii proprietăţii contractile a miocardului şi scăderii rezistenţei periferice. Raportul dintre consumul de oxigen şi debitul cardiac este crescut în tirotoxicoză.

Fibrilaţia atrială apare în 10% dintre hipertiroidieni, mai frecvent după 40 ani. Crizele de aritmie episodică preced fibrilaţia permanentă. Embolismul arterial este rar la pacienţii cu tirotoxicoză şi fibrilaţie atrială atît înainte cît şi după revenirea la ritmul sinusal.

Insuficienţa cardiacă congestivă apare la sfîrşitul evoluţiei tirotoxicozei şi este mai frecventă la pacienţii cu fibrilaţie; nu răspunde la tratamentul cu digitalice.

Infarctul miocardic nu este mai frecvent la pacienţii tirotoxici comparativ cu persoanele eutiroidiene, dar poate surveni fără o leziune majoră coronariană.

Manifestări neuromusculare. Pacienţii prezintă astenie, labilitate emotivă accentuată şi comportament hiperkinetic, insomnie, dificultăţi în relaţiile interpersonale. EEG evidenţiază o reducere cantitativă a undelor lente în somn. Eficienţa muncii intelectuale este foarte scăzută. Pacientul nu-şi poate concentra mult timp atenţia asupra unei idei. Este prezentă astenia musculară accentuată, mai ales, în muşchii proximali ai membrelor.

Tremurătura este fină, ritmică la nivelul mîinilor. Mişcările motorii fine se fac cu dificultate (scrisul, introducerea aţei în ac etc.). Uneori tremurătura este aşa de intensă încît mimează boala Parkinson; reflexele sînt hiperkinetice, timpul reflexului achilian este scurtat, semnul Babinski pozitiv.

Uneori pacientul poate prezenta atrofie musculară progresivă (miopatie tirotoxică). Apar tulburări metabolice accentuate: excreţia creatininei este crescută, apare o proteinoliză musculară, pool-ul potasic este redus. Apar o scădere a numărului de mitocondrii şi degenerări ale unor fibre musculare. În cazurile severe apare paralizia periodică tirotoxică cu scăderea K seric în timpul crizelor.

Encefalopatia tirotoxică se manifestă prin confuzie, agitaţie extremă, hipertermie, care pot duce la comă şi moarte. Criza tirotoxică postoperatorie seamănă cu encefalopatia tirotoxică, manifestîndu-se prin febră, tahicardie, agitaţie, vărsătură, deshidratare. EEG evidenţiază unde trifazice. Criza tirotoxică postoperatorie apare la pacienţii pregătiţi insuficient pentru intervenţia chirurgicală, coincizînd cu o creştere bruscă a hormonilor tiroidieni în sînge.

Manifestări ale tractului gastrointestinal. Apetitul este crescut. În formele severe de tirotoxicoză apare anorexia. Frecvent se evidenţiază o hipermotilitate a tractului gastrointestinal cu diaree, durere abdominală

Scanned with OKEN Scanner

și vărsături. La unii pacienți se evidențiază aclorhidia gastrică. Insuficiența hepatică, hepatomegalia și icterul apar în cazurile de tirotoxicoză severă.

Funcția renală evidențiază o poliurie moderată. Sînt crescute fluxul sangvin renal și filtratul glomerular. Reabsorbția tubulară a Na^+, K^+ și clorului seric sînt în limite normale; Mg^{2+} seric este frecvent scăzut și cel urinar crescut.

Funcția respiratorie. Dispneea este un simptom frecvent; capacitatea vitală este redusă printr-o astenie a mușchilor respiratori. Aceste tulburări dispar, după aplicarea tratamentului, cu revenirea la eutiroidie.

Sistemul de reproducere. Activitatea sexuală la bărbat este scăzută, uneori cu infertilitate. Apar tulburări menstruale cu prelungirea intervalului intermenstrual sau chiar cu amenoree. La femeie apare o creștere a estrogenilor circulanți, iar la bărbat apare o creștere a conversiunii testosteronului în dihidrotestosteron. Crește legarea testosteronului de proteina de transport și conversiunea androgenilor în estrogeni. Apare de asemenea un răspuns exagerat al LH după testul de stimulare cu GnRH.

Modificări metabolice la nivelul osului. Osteoporoza este frecventă, evidențiată prin examenul radiografic. Fracturile sînt frecvente la femeile mai în vîrstă. În unele cazuri apar aspecte de osteitis fibrosa sau osteomalacie. Demineralizarea osoasă este explicată prin pierderea proteinelor matricei osoase și printr-o balanță negativă a calciului. Hidroxiprolinuria este crescută în tirotoxicoză, evidențiind o creștere a turnoverului colagenului. Apare o creștere a pool-ului calciului și o accelerare a resorbției. Calcemia ionică este crescută în 50%, iar cea totală în 30% din cazuri. Fosfataza alcalină serică este de asemenea crescută. Modificările sînt asemănătoare cu cele din hiperparatiroidismul primar, dar nivelul circulant al hormonului paratiroidian este scăzut în majoritatea cazurilor.

Tulburările metabolismului calciului apar printr-un efect direct al hormonilor tiroidieni asupra stimulării resorbției osoase și sînt reversibile după revenirea eutiroidiei.

La copii și adolescenți, maturarea osoasă și consecutiv vîrsta osoasă sînt accelerate.

Modificări ale metabolismului energetic, proteic, hidrocarbonat și lipidic. Apare o stimulare a metabolismului energetic, a producerii de căldură, cu creșterea metabolismului bazal, a temperaturii, intoleranței la căldură și creșterea foamei. Deși există o creștere a ingestiei de alimente apare o scădere în greutate.

Atît proteinosinteza cît și proteinoliza sînt crescute, dar predomină proteinoliza cu o balanță azotată negativă, cu astenie și reducerea masei musculare.

Toleranța la glucoză este scăzută, evidențiată printr-o creștere a vîrfului glicemic la 1 și 2 ore după testul oral de încărcare la glucoză și uneori chiar cu aspect diabetic cu creșterea insulinemiei, ceea ce evidențiază creșterea rezistenței la insulina endogenă. Diabetul preexistent este agravat de tirotoxicoză.

Atît sinteza cît și degradarea trigliceridelor sînt crescute. Lipoliza este crescută; răspunsul mobilizării FFA (free fatty acids) la post, la catecolamine, și GH este accentuat, iar oxidarea FFA este crescută cu tendință la cetoză. Nivelul plasmatic al FFA și glicerolului este crescut, iar nivelul colesterolului și trigliceridelor este scăzut. Aceste modificări apar prin activarea adenilatciclazei.

Modificări ale metabolismului vitaminic. Necesarul de vitamină A este crescut, însă nivelul seric al vitaminei A și al proteinelor de transport este scăzut. În unele cazuri de tirotoxicoză apare o diminuare a adaptării la întuneric.

Metabolizarea riboflavinei (B_2) și conversiunea în coenzime active sînt accelerate în hipertiroidism.

Activitatea vitaminei B_6 (și a enzimelor dependente) este redusă în tirotoxicoză, evidențiindu-se o insuficiență a acestei vitamine. Vitamina E este redusă în tirotoxicoză.

Modificări ale pielii și anexelor. Pielea este caldă, eritematoasă, catifelată. Creșterea temperaturii pielii și eritemul sînt consecințele creșterii fluxului sangvin cutanat asociat cu o stare hipermetabolică. Congestia episodică poate apărea la nivelul feței și toracelui. Transpirația excesivă apare la peste 50% dintre pacienți.

Hiperpigmentarea pielii asemănătoare cu cea addisoniană apare frecvent în tirotoxicoză prin creșterea secreției de ACTH.

De asemenea apare frecvent dermatita eczematoasă.

Mixedemul pretibial localizat apare pînă la 5% dintre pacienții cu boală Graves și debutează prin placarde lucioase de culoare roșie-gălbuie, de cîțiva centimetri în diametru, situați bilateral pe fețele anterioare ale gambelor, pe locurile unor traumatisme mai vechi sau recente. Aceste placarde se lărgesc gradat; la maturitatea lor, au un diametru de 10—20 cm, cu formă rotundă, ovală sau neregulată. Placardele nu sînt dureroase, dar produc discomfort. La nivelul lor pielea este proeminentă, roză, cu foliculii piloși proeminenți; transpirația este crescută, iar părul este aspru. Microscopic apare o infiltrare mucopolizaharidică în straturile profunde ale pielii. Activitatea LATS este prezentă la nivelul acestei leziuni, fiind produsă de limfocitele locale. Remisia spontană apare aproximativ la jumătate dintre pacienți. Efecte terapeutice au fost obținute prin administrarea locală a corticosteroizilor halogenați (fluocinolon acetonid etc.) timp de 2—4 săptămîni. În tirotoxicoză poate apărea o cădere difuză a părului de pe cap, iar uneori apare alopecia areată descrisă de către Basedow.

Unghiile pacienților prezintă o accelerare a creșterii, cu accentuarea striațiilor longitudinale și aplatizarea suprafeței. Pînă la 10% dintre pacienți prezintă onicoliză cu aspect de regenerare la baza unghiilor.

ALTE FORME CLINICE ALE HIPERTIROIDISMULUI

1. **Gușa multinodulară toxică** (gușa multinodulară hipertiroidizată, gușa toxică secundară, gușa toxică multiheteronodulară).

În această formă hipertiroidia apare la o persoană de peste 40—50 ani, cu gușă multinodulară, netoxică, preexistentă cu mulți ani. Este mai frecventă la femei decît la bărbați, nefiind acompaniată de oftalmopatia întîlnită în boala Graves.

În cadrul simptomatologiei predomină manifestările cardiovasculare, în special, fibrilația atrială sau tahicardia frecvent cu insuficiență cardiacă și răspuns insuficient la tratamentul digitalic. Astenia, adinamia, labilitatea emotivă sînt mai accentuate. Gușa poate fi mare, iar la inspecție și palpare evidențiază mai mulți noduli de diverse mărimii de consistență fermă, cu tulburări de compresiune respiratorie și de deglutiție.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de apariţie a acestei hipertiroidii este puţin cunoscut; nu s-au evidenţiat imunoglobuline antitiroidiene. Radioiodocaptarea poate fi moderat crescută sau în limite normale, iar scintigrama evidenţiază noduli captanţi, parţial captanţi şi necaptanţi, cu supresie în restul ţesutului tiroidian. T_4 este uşor crescut sau la limita superioară a normalului, iar T_3 spre limita superioară a normalului.

Tratamentul cu radioiod (^{131}I) este cel mai indicat în această formă de hipertiroidie. Dozele sînt mai mari decît în guşa difuză. Tratamentul cu radioiod trebuie însă precedat de tratamentul cu antitiroidiene, pînă la obţinerea eutiroidei (de obicei 6—8 săptămîni).

Tratamentul chirurgical este recomandat în cazurile cu guşi mari şi tulburări de compresiune, după o pregătire preoperatorie de echilibrare pînă la eutiroidie.

2. **Adenomul toxic tiroidian** este o formă clinică care apare predominant la adulţi tineri (30—40 ani), manifestată prin tahicardie, fibrilaţie atrială, scădere accentuată în greutate, astenie, labilitate emotivă, transpiraţii, intoleranţă la frig, comportament hiperkinetic. Examinarea glandei tiroide evidenţiază un singur nodul între 1—3 cm diametru, de consistenţă fermă, restul ţesutului tiroidian fiind nepalpabil, dar reactiv la TSH exogen. Scintigrama tiroidiană evidenţiază un nodul hipercaptant (nodul cald) cu acaptare sau rar hipocaptare în restul ţesutului tiroidian.

In această formă de tirotoxicoză lipsesc oftalmopatia şi mixedemul pretibial (caracteristice bolii Graves). Patogenia adenomului toxic este necunoscută. Creşterea progresivă a adenomului este asociată cu secreţia excesivă de hormoni tiroidieni. Unele adenoame secretă predominant T_3, cu T_4 în limite normale sau spre limita superioară a normalului.

Tratamentul chirurgical, după o pregătire preoperatorie este tratamentul de elecţie care duce la vindecare. Hipotiroidia posttiroidectomie este tratată cu T_4 în doze care să inducă eutiroidia şi supresia TSH-ului endogen. Tratamentul cu radioiod (^{131}I) nu elimină în întregime adenomul hipersecretant şi boala poate evolua cu predominanţa cardiotireozei (fibrilaţie atrială, insuficienţă cardiacă).

3. **Criza tirotoxică**, este forma clinică cea mai severă care apare la pacienţii cu tirotoxicoză preexistentă (boala Graves sau guşă multinodulară toxică), netratată sau incomplet tratată, precipitată de infecţii netratate la timp, traumatisme, intervenţii chirurgicale, tiroidectomie subtotală la pacienţii nepregătiţi preoperator, diabet cetoacidozic, toxemie gravidică şi naştere. Tabloul clinic se manifestă prin accentuarea semnelor şi simptomelor de tireotoxicoză: iritabilitate şi agitaţie extremă, febră pînă la 41°, tahicardie cu AV 140—160/m, transpiraţii, vărsături şi diaree, insuficienţă cardiacă şi edem pulmonar, urmate de apatie, prostaţie, comă şi colaps.

Diagnosticul este clinic. Se prelevează sînge pentru dozarea de T_4, T_3, dar nu se aşteaptă rezultatele. Tratamentul se începe imediat. El include următoarele componente:

— corectarea deshidratării şi hiponatremiei prin administrarea unei perfuzii de ser fiziologic glucozat 5%, la care se adaugă de la început 100 mg cortizol hemisuccinat sau dexamethasone fosfat sau hemisuccinat 2 mg la 6 ore. Dexamethasonul are efectul de a inhiba conversiunea T_4 în T_3 la periferie;

— propiltiouracil 200 mg sau carbimazol (methimazol) 20 mg, la fiecare 4 ore, pentru scăderea tirotoxicoza la nivelul tiroidian şi periferic (conversiunea T_4 în T_3);

Scanned with OKEN Scanner

— soluție Lugol 1 ml i.v. la fiecare 8 ore, care interferează atît sinteza cît și eliberarea de T_4 și T_3 în mai puțin de 24 ore;

— 1 mg propranolol i.v. la 15 minute pînă la scăderea AV sub 100/m, urmată de 40—80 mg propranolol oral, la 6 ore, pentru a antagoniza componenta catecolaminică;

— aspirină 2—3 g pe 24 ore (divizată în 4 doze), pentru supresia hipertermiei;

— digitală și diuretice administrate i.v. pentru combaterea insuficienței cardiace și a congestiei pulmonare.

Ameliorarea apare după 1—2 zile, iar echilibrarea după o săptămînă. Aplicarea tratamentului prin stabilirea cît mai timpurie a diagnosticului scade mortalitatea cu 80—90%.

4. **Tirotoxicoza gravidei.** Boala Graves la femeia gravidă se manifestă prin gușă difuză, palpitații, tahicardie, labilitate emotivă, transpirații, intoleranță la cald, creșterea tensiunii arteriale și exoftalmie. Tabloul clinic al bolii este ameliorat în timpul sarcinii, prin creșterea capacității de legare a TBG indusă de hiperproducția de estrogeni. Hormonii tiroidieni materni nu traversează bariera placentară și deci nu influențează direct fătul.

Tratamentul — indicat numai în sarcină complicată — este cel cu propiltiouracil sau carbimazol în doză mai mică, pentru a menține T_4 la limita superioară a normalului (12 μg/dl). Antitiroidienele de sinteză nu sînt teratogene, dar traversează bariera placentară și pot induce gușă și hipotiroidie fetală dacă doza este mare. Doza de antitiroidiene nu trebuie să depășească 200 mg/24 ore pentru propiltiouracil și 20 mg pentru carbimazol.

Tratamentul chirurgical este indicat cînd tirotoxicoza nu poate fi stăpînită numai cu antitiroidiene, în al doilea trimestru de sarcină, și numai după pregătirea preoperatorie cu antitiroidiene.

Tratamentul cu radioiod este contraindicat în timpul sarcinii, deoarece distruge tiroida fetală. Este contraindicat, de asemenea, tratamentul cu soluție Lugol, deoarece iodul traversează bariera placentară și induce hipotiroidie fetală.

Cînd titrul de imunoglobuline (TSI) este crescut, în timpul gravidității apare tirotoxicoza neonatală, care poate dura 2—6 luni, manifestată prin iritabilitate, tahicardie, apetit vorace, gușă și exoftalmie, cu valori crescute ale T_4 și T_3. Cînd tirotoxicoza neonatală este severă se poate administra o picătură de soluție Lugol de 3 ori pe zi (5% iod, 10% iodură de K care conține 126 mg iod pe ml). Propiltiouracilul poate fi administrat în doză de 5 mg/Kg/zi, divizată în 3 doze (la 8 ore). Propranololul — în doză de 2 mg/kg/zi divizată în 3 doze (la 8 ore) este indicat pentru a reduce tulburările cardiace și respiratorii. De asemenea se poate administra prednison în doză de 2 mg/kg/zi în cazurile mai severe. În caz că gușa este mare și produce obstrucție traheală se recomandă tiroidectomia subtotală.

5. **Tirotoxicoza infantilă și nubertară.** Boala Graves în copilărie apare de obicei după vîrsta de 3—4 ani și incidența crește progresiv pînă la 11—16 ani, predominînd la sexul feminin în raport de 4 : 1. Tabloul clinic se manifestă prin gușă difuză, exoftalmie, tahicardie, nervozitate, transpirații, foame accentuată, scădere în greutate, scăderea randamentului în munca școlară, emotivitate accentuată, intoleranță la căldură,

Scanned with OKEN Scanner

dispnee, diarée. Poate apărea o accelerare a creşterii şi a vîrstei osoase pînă la 10 ani, iar o accelerare a pubertăţii se observă în special la fetiţie.

Investigaţiile de laborator evidenţiază valori crescute ale T_4 şi T_3 şi supresia TSH.

Tratamentul se face cu antitiroidiene de sinteză (propiltiouracil 5—7 mg/kg/zi sau carbimazol 0,5—0,7 mg/kg/zi, divizate în 3 doze timp de 1—2 ani. În caz că guşa este mare şi produce tulburări de compresiune se recomandă tiroidectomie subtotală, după o pregătire preoperatorie pînă la eutiroidie. Radioiodul nu este recomandat din cauza inducerii hipotiroidiei şi a efectului oncogenezei.

6. **Tirotoxicoza la vîrstnici.** La persoane peste 60 ani apare mai frecvent guşa multinodulară toxică sau adenomul toxic hiperfuncţional benign şi mai rar, boala Graves cu guşă difuză. În cadrul tabloului clinic sistemul cardiovascular este cel mai implicat: apare frecvent fibrilaţia atrială cu alură mare (140—160/m) urmată de insuficienţa cardiacă congestivă. Frecvent apare angina pectorală şi mai rar, infarctul miocardic.

Scăderea în greutate este acentuată, pînă la 10—20 kg în 3—6 luni, fiind însoţită de anorexie. Tremurătura este frecventă, însoţită de astenie şi reducerea masei musculare. Hipertiroidismul apatetic este frecvent la vîrstnici, boala manifestîndu-se cu predominanţa sindromului cardiovascular sau gastrointestinal.

Investigaţiile de laborator evidenţiază valori spre limita superioară a normalului a T_4 şi T_3. Sindromul tirotoxicozei T_3 este mai frecvent la vîrstnici.

Tratamentul cel mai indicat al tirotoxicozei vîrstnicilor este cu radioiod după o pregătrie cu antitiroidiene de sinteză pînă la eutiroidie. Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză se opreşte cu 2—3 zile înainte de administrarea radioiodului şi se reia după 48 ore de la administrare, continuîndu-se timp de 1—2 luni.

7. **Tirotoxicoza T_3.** Tabloul clinic este de tirotoxicoză, cu T_4 seric normal sau scăzut, TBG în limite normale, RIC poate fi crescută sau normală în timp ce T_3 este crescut. Secreţia de T_3 este crescută în adenomul hiperfuncţional, guşa multinodulară sau chiar în boala Graves. În tirotoxicoza T_3 guşa palpabilă sau vizibilă este întotdeauna prezentă şi poate apărea ca un episod iniţial al hipertiroidismului sau în timpul recurenţei după tratamentul antitiroidian. Testul cu TRH nu induce creşterea TSH.

8. **Tirotoxicoza T_4.** Tabloul clinic este de tirotoxicoză cu creşterea T_4 seric şi cu T_3 în limite normale sau scăzută. Apare la persoanele în vîrstă sau la cei cu boli intercurente severe. La aceşti pacienţi conversiunea T_4 în T_3 la nivelul ţesuturilor periferice este scăzută, T_3 periferică provenind numai din secreţia directă a tiroidei.

9. **Tirotoxicoza factitia sau iatrogenă.** Tabloul clinic al tirotoxicozei factitia rezultă prin autoadministrarea de hormoni tiroidieni sau extractului de tiroidă fără prescrierea de către medic de obicei în aşa-zisa cură de slăbire. Tirotoxicoza indusă prin prescrierea de către medic a hormonilor tiroidieni poartă denumirea de tirotoxicoză iatrogenă. La examenul clinic tiroida nu se palpează, fiind atrofiată; fanta palpebrală poate fi lărgită prin retracţia palpebrală. T_4 şi T_3 seric sînt crescute, tiroglobulina serică este scăzută, iar RIC este foarte scăzută. Tabloul clinic de

Scanned with OKEN Scanner

tirotoxicoză dispare o dată cu încetarea administrării de hormoni tiroidieni. Uneori este necesară psihoterapie, pentru întreruperea autoadministrării de hormoni tiroidieni.

Modificări anatomopatologice în boala Graves. Guşa în boala Graves este caracterizată printr-un proces de hiperplazie difuză a epiteliului folicular. Microscopic hiperplazia apare difuză, celulele foliculare sînt înalte, cu nuclei mari apropiaţi de baza celulei. Apare o dezvoltare accentuată a reticulului endoplasmatic, cu numeroşi ribozomi şi largi cisterne. Aparatul Golgi este hipertrofiat, microvilii cresc în număr şi lungime. mitocondriile sînt mărite. Stroma prezintă o vascularizaţie crescută. În unele cazuri, în tiroidă apar infiltrate locale de limfocite cu foliculi care germinează secundar în aceste infiltrate. Antitiroidienele de sinteză induc hiperplazia foliculară. Tratamentul cu iod produce o involuţie a procesului hiperplazic cu revenirea foliculilor şi a vascularizării la normal. În unele cazuri, focarele de hiperplazie de diferite grade persistă şi după administrarea de iod. Infiltratul limfocitar nu este influenţat de tratamentul cu antitiroidiene sau iod. Infiltratul limfocitar tiroidian se poate însoţi de hiperplazia timusului, a ganglionilor, a ţesutului limfatic din splină, sugerînd prezenţa unui proces imunologic.

Exoftalmia se însoţeşte de o creştere a volumului muşchilor oculari şi ţesutului orbitar prin edem, fibroză şi infiltrat limfocitar.

În unele cazuri cu boală Graves, cu evoluţie mai prelungită, apar o degenerare, atrofie, infiltrare grasă a muşchilor, modificări degenerative în cord, necroza celulelor hepatice, fibroza ariilor periportale cu infiltraţie grasă, osteoporoză. Aceste modificări pot fi induse de tirotoxicoză sau de procesele imunologice existente în această boală.

În unele cazuri se poate dezvolta un proces de guşă nodulară netoxică, iar modificările oculare devin mai severe chiar cînd hipertiroidismul este controlat.

Etiologia şi patogenia bolii Graves. Întregul sindrom este realizat prin mai mulţi factori. Hipertiroidismul este realizat printr-o dereglare a mecanismelor homeostatice care asigură secreţia de hormoni tiroidieni necesară ţesuturilor periferice. Această dereglare este realizată prin prezenţa în plasmă a unui stimulator tiroidian anormal. La început acest stimulator a fost denumit LATS. Apare o dereglare a proceselor autoimune, care permite unei linii limfocitare să prolifereze şi să secrete imunoglobuline stimulatorii ca răspuns la unii factori de precipitare. Comparativ cu TSH acest stimulator prezintă o acţiune mult mai prelungită şi este o imunoglobulină G produsă de limfocite. Mai recent, cercetările asupra celulelor tiroidiene umane sau lamelelor de tiroidă au dovedit că această imunoglobulină stimulează hormonogeneza, formarea picăturilor de coloid şi AMPc; ea acţionează la nivelul receptorului TSH, fiind numită TSI sau TDA.

Boala Graves apare la populaţiile predispuse genetic. S-au evidenţiat gene histocompatibile HLA-B. 8 şi DW 3 la populaţia caucaziană şi DW 12 la populaţia japoneză cu boală Graves. Nu toţi pacienţii cu boală Graves prezintă gene HLA de acest tip, dar cei care prezintă aceste gene au un risc de 5 ori mai mare de a se îmbolnăvi comparativ cu restul populaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Unii pacienți cu boală Graves pot prezenta și alte boli autoimune (anemie pernicioasă, diabet zaharat, vitiligo, boală Addison, miastenia gravis, purpura trombocitopenică idiopatică, artrita reumatoidă, hepatita cronică activă).

Diagnosticul bolii Graves se face pe baza simptomelor și semnelor descrise.

Investigațiile de laborator confirmă diagnosticul de tirotoxicoză prin creșterea nivelului seric al T_4 și T_3, al RIC la 2 și 24 ore. Testul la TRH evidențiază lipsa creșterii TSH.

Prezența IgG cu creșterea activității TSI sau TDA în ser confirmă boala Graves. Nivelul acestor imunoglobuline însă nu este corelat cu intensitatea tirotoxicozei.

Diagnosticul diferențial. Pacienții cu boală Graves (tirotoxicoză, gușă și oftalmopatie infiltrativă) nu ridică de obicei probleme dificile de diagnostic diferențial.

În unele cazuri însă tabloul clinic nu este complet, necesitînd un diagnostic diferențial.

- *Neurastenia* prezintă astenie, palpitații, iritabilitate, insomnie. Lipsește tahicardia în somn, dorința de a munci, de a fi activ, gușa este absentă, iar nivelurile T_4 și T_3 sînt în limite normale.
- *Pneumopatia obstructivă cronică* în care pacientul prezintă tegumente roze umede, moderată exoftalmie, iar administrarea de expectorante cu iod poate induce gușa iodică. Metabolismul bazal este crescut prin insuficiența respiratorie, dar T_4 seric este în limite normale.
- *Feocromocitomul* poate stimula tirotoxicoza prin hiperactivitatea adrenergică și hipermetabolism, iritabilitate, retracție palpebrală, transpirații, tahicardie, scădere în greutate, hiperglicemie și glicozurie. În feocromocitom apare hipertensiune arterială diastolică, gușa este absentă, adrenalina și acidul vanilmandelic în urină sînt crescute, iar nivelul T_4 și T_3 sînt în limite normale.
- *Diabetul zaharat cetoacidozic* prezintă scădere în greutate, astenie, iar uneori diaree, dar T_4, T_3 sînt în limite normale.
- *Exoftalmia unilaterală* care apare și în boala Graves necesită diagnosticul diferențial cu tumori intraorbitale sau intracraniene și tromboza de sinus cavernos.

Evoluția bolii Graves. Boala Graves netratată evoluează 5—10 ani cu perioade de remisii și exacerbări cu agravarea tirotoxicozei, complicațiilor cardiace și oftalmopatiei, ducînd pînă la caşexie cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă, leziuni ale corneei, oftalmoplegie și orbire. Decesul apare din cauza complicațiilor cardiace sau crizei tirotoxice.

În unele cazuri pot apărea perioade mai lungi de remisie fără tratament sau cu evoluție spre hipotiroidism rezultat printr-un proces de tiroidită cronică.

Pacienții cu boală Graves purtători ai genei HLA-DW3 prezintă în evoluție o mare frecvență de recădere, iar cei cu absența acestei gene prezintă perioade lungi de remisie cu dispariția din circulație a TSI, deci și cu remisie imunologică.

Tratamentul bolii Graves se poate face prin 3 metode:

— *tratamentul medicamentos* în care principala componentă o constituie antitiroidienele de sinteză: propiltiouracilul (PTU) și carbimazolul sau methimazolul care este metabolitul activ al carbimazolului. În organism carbimazolul se activează prin convertirea în methimazol;

— 2. tratamentul chirurgical (tiroidectomia subtotală);
— 3. tratamentul izotopic cu iod radioactiv (izotopul ^{131}I).

Tratamentul medicamentos cu antitiroidiene constituie cea mai importantă formă de tratament a tirotoxicozei fie ca singură metodă pe termen lung timp de 1—2 ani sau ca tratament de pregătire timp de 1—3 luni pînă la echilibrare (eutiroidie) în cazul aplicării tratamentului chirurgical sau izotopic cu ^{131}I. Propiltiouracilul în tablete de 50 mg se prescrie în doză medie de 100 mg la 8 ore (doză totală de 300 mg/24 ore), iar carbimazolul sau methimazolul în tablete de 5 mg se prescrie în doză medie de 10 mg la 8 ore (doză totală 30 mg/24 ore). În unele cazuri de tirotoxicoză severă, dacă nu există leziuni hepatice sau renale, se pot administra pînă la maximum 600 mg/24 ore propiltiouracil și 60 mg carbimazol sau methimazol/24 ore. Propiltiouracilul inhibă sistemul enzimatic al peroxidazei (oxidarea iodului captat, încorporarea iodului în iodotirozine, cuplarea iodotirozinelor) și inhibă de asemenea conversiunea T_4 în T_3 la nivelul țesuturilor periferice. Carbimazolul și methimazolul inhibă numai sistemul enzimatic al peroxidazei. Durata de acțiune a antitiroidienelor este de peste 24 ore. După administrarea dozei optime de antitiroidiene de sinteză starea de eutiroidie (scăderea pînă la normalizarea nivelului circulant T_4 și T_3 și creșterea TSH) (fig. 76 și 77) apare după 6—12 săptămîni, moment în care doza pe 24 ore se poate reduce la 1/3. Mărirea de volum a gușii sub tratamentul cu antitiroidiene apare fie prin evoluția în continuare a procesului autoimun din cauza dozei insuficiente, fie prin apariția hipotiroidiei (scăderea sub nivelul normal a T_4 și T_3 și creșterea secreției de TSH), datorită supradozării antitiroidianului. În caz de supradozare a antitiroidianului de sinteză, se recomandă reducerea dozei și nu administrarea de levotiroxină.

Pentru a obține o remisiune a tirotoxicozei de lungă durată tratamentul cu antitiroidiene de sinteză trebuie să dureze 1—3 ani. Printre complicațiile tratamentului cu antitiroidiene de sinteză sînt agranulocitoza (0,5% din cazuri), manifestată clinic prin stomatită aftoasă, faringită, febră, erupții cutanate, sîngerări la nivelul mucoaselor. Agranulo-

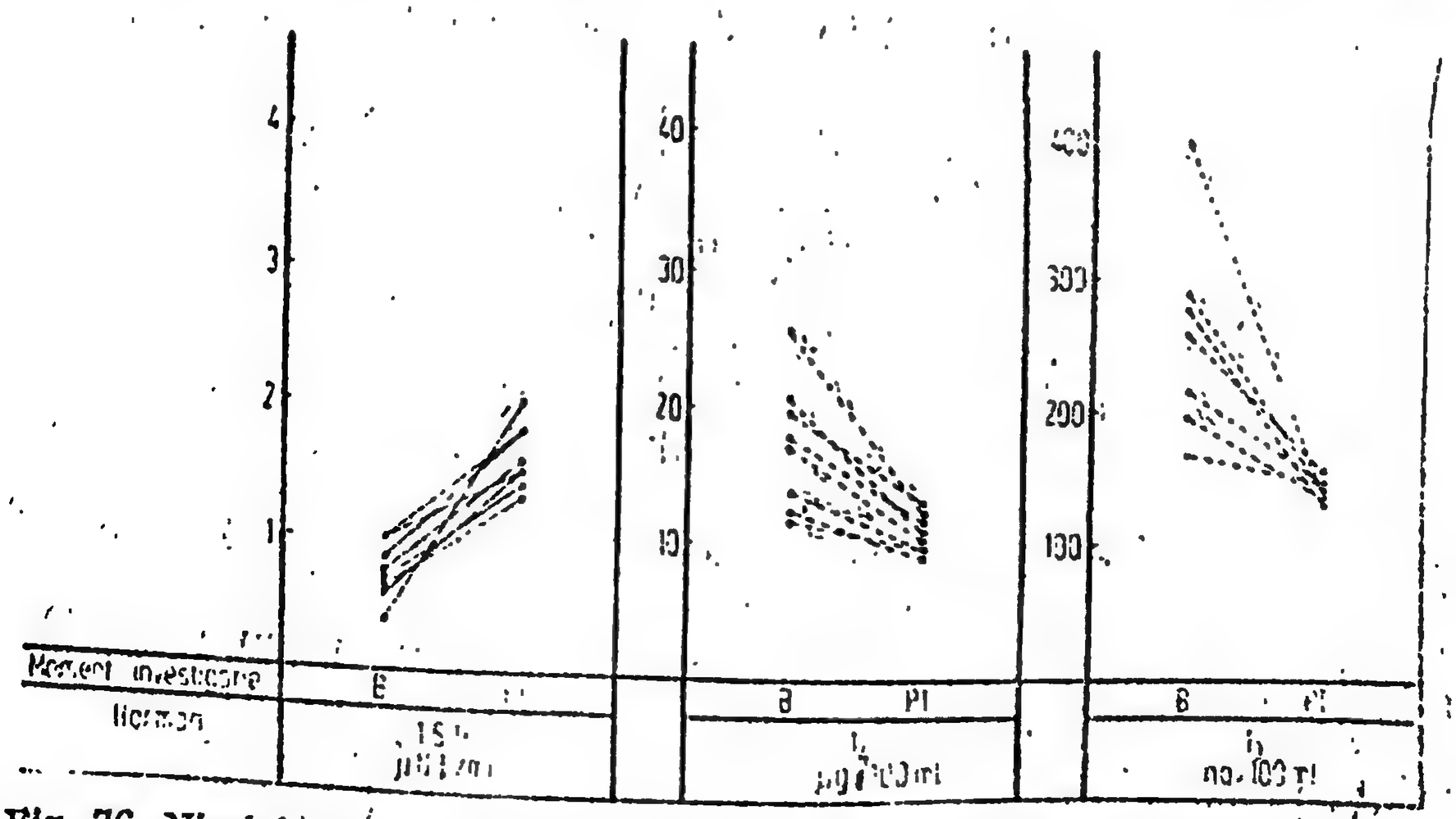


Fig. 76. Nivelul seric al TSH, T_4 și T_3 la un grup de femei cu boala Graves, înainte de tratament (B) și după 2 luni de tratament cu carbimazol 30 mg/zi (PT). Se observă scăderea T_4 și T_3 și creșterea TSH (reapariția reglării hipotalamice).

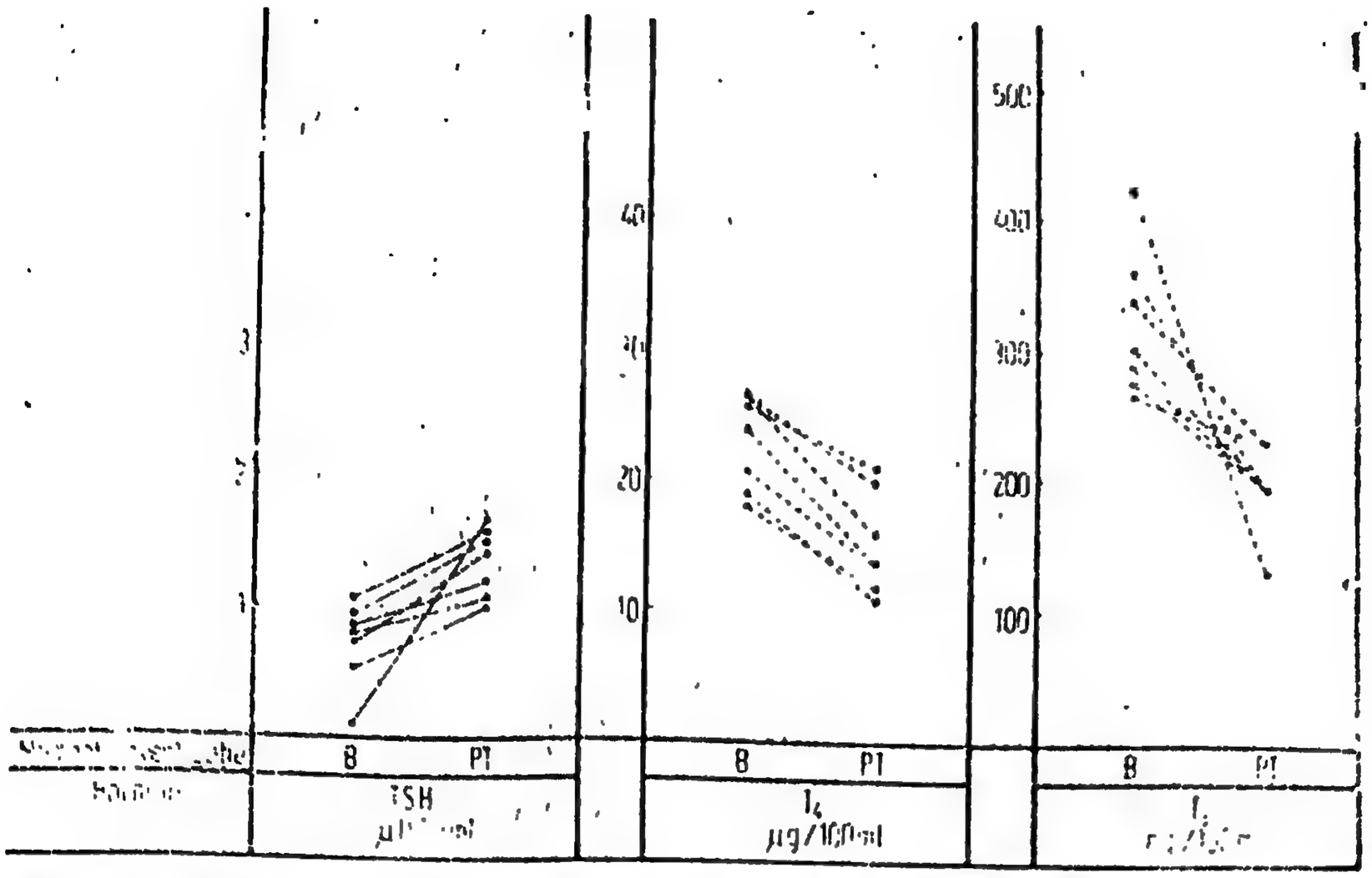


Fig. 77. Nivelul seric al TSH, T_4 şi T_3 la un grup de bărbaţi cu boala Graves, înainte de tratament (B) şi după 2 luni de tratament cu carbimazol 30 mg/zi (PT). Se observă scăderea T_4 şi T_3 şi creşterea TSH (reapariţia reglării hipotalamice).

citoza este reversibilă la întreruperea tratamentului. Alte complicaţii ale antitiroidienelor de sinteză sînt dermatita, artralgia, mialgia, hepatita, febra, limfadenopatia şi mai rar, anemia aplastică. În aceste situaţii tratamentul cu antitiroidiene trebuie abandonat.

Propranololul în doză de 20—40 mg la 6—8 ore constituie un important adjuvant al antitiroidienelor, ameliorînd manifestările adrenergice ale tirotoxicozei, ca transpiraţia, tremurătura, tahicardia, nervozitatea, reducînd în acelaşi timp conversiunea T_4 în T_3 la nivelul ţesuturilor periferice.

Prednisolonul sau prednisonul în doză de 15—30 mg/24 ore sau dexamethasonul în doză de 6—8 mg/24 ore (2 mg la 6—8 ore), timp de 2—3 saptămîni, contribuie la diminuarea tirotoxicozei prin efectul imunosupresor. Dexamethasonul acţionează şi prin inhibiţia secreţiei de hormoni tiroidieni şi a conversiunii T_4 în T_3.

(2) *Tratamentul chirurgical.* Tiroidectomia subtotală constituie tratamentul optim al bolii Graves cu gușă mare şi care nu se remite după 6 luni de tratament cu antitiroidiene. Pacienţii sînt pregătiţi preoperator cu antitiroidiene pînă la eutiroidie. Cu două săptămîni înainte de intervenţia chirurgicală se administrează soluţie Lugol 5—10 pic./zi pentru a micşora vascularizaţia tiroidei şi a preveni hemoragia intra- şi postoperatorie. Trebuie de asemenea tratate insuficienţa cardiacă şi aritmiile. În aceste condiţii mortalitatea prin tratamentul chirurgical al bolii Graves s-a redus la zero. Complicaţiile intra- şi postoperatorii, ca: hipotiroidismul şi mixedemul, hipoparatiroidismul, lezarea nervului laringeal recurent cu protruzia corzilor vocale şi răguşeală cronică, cicatricele cheloide etc. au fost reduse sub 1%.

(3) *Tratamentul cu iod radioactiv.* ^{131}I este simplu, avantajos, economic, eficient, fără complicaţiile intra- şi postoperatorii ale tratamentului chirurgical. Cel mai mare dezavantaj al tratamentului cu iod radioactiv îl constituie inducerea hipotiroidismului pînă la 70% dintre pacienţi în pe-

rioada de 10 ani de la aplicarea tratamentului, necesitînd tratament de substituţie cu levotiroxină. Tratamentul cu iod radioactiv se administrează pacienţilor peste 40 ani, celor cu recidivă după tratamentul chirurgical, celor care au contraindicaţie de tratament chirurgical şi celor care refuză tratamentul chirurgical. În unele centre din SUA acest tratament se aplică la toate vîrstele, inclusiv la copii. Rezultatele obţinute pînă în prezent nu evidenţiază că terapia cu ^{131}I la adulţi induce boala canceroasă. Izotopul ^{131}I este peste 90% betaemiţător, cu o putere de pătrundere de numai 2 mm, neproducînd leziuni ale ţesuturilor înconjurătoare. Radiaţiile ^{131}I distrug unele celule tiroidiene, reducînd efectiv hormonosinteza tiroidiană. În unele centre tratamentul cu ^{131}I începe să devină predominant la toate vîrstele, fiind administrat şi ambulator. Dozimetria este exprimată în rads (unităţile de radiaţie absorbite) prin următoarea formulă:

$$\text{doza de rads:} \frac{90 \times \mu\text{Ci administraţi} \times \text{captarea \% la 24 ore}}{\text{masa guşii (g)} \times 100}$$

fiind necesari între 5000 şi 7000 rads pentru tratamentul unui pacient cu boală Graves care prezintă gușă mare.

Pentru calcularea numărului de μCi administraţi se foloseşte următoarea formulă:

$$\text{doza administrată } (\mu\text{Ci}) = \frac{\mu\text{Ci/g ţesut tiroidian} \times \text{masa guşii (g)} \times 100}{\text{captarea \% la 24 ore}}$$

Fig. 78. Pacientă cu boala Graves, vindecată după tratament medicamentos şi reîncadrată în muncă.

De obicei se administrează în medie 80 μCi/g ţesut tiroidian, cînd radioiodocaptarea este în jurul valorii de 50% la 24 ore. Doza este redusă, cînd radioiodocaptarea la 24 ore este mai mare de 50% şi este mărită, cînd radioiodocaptarea la 24 ore este mai mică de 50%. Tratamentul cu antitiroidiene se opreşte cu 2—3 zile înainte de administrarea radioiodului.

În primele 10—14 zile de la aplicarea tratamentului cu ^{131}I poate apărea simptomatologia tiroiditei de radiaţie (senzaţia de tensiune şi durere la nivelul tiroidei) asociată cu o eliberare excesivă de hormoni tiroidieni în sînge care agravează tabloul clinic al tirotoxicozei. În această situaţie se administrează doze adecvate de propranolol, PTU sau carbimazol. Efectele clinice de ameliorare a tirotoxicozei încep să apară după 1 lună de la administrarea radioiodului, cînd guşa diminuă sau dis-

Scanned with OKEN Scanner

pare. O parte dintre pacienţi necesită administrarea unei a doua doze, şi foarte puţini, trei sau mai multe doze.

Marea majoritate a pacienţilor cu boală Graves sau alte forme clinice de tirotoxicoză care au urmat un tratament corect prezintă o remisie definitivă care poate fi considerată vindecare cu reîncadrarea în cîmpul muncii (fig. 78). În timpul tratamentului pacienţii au nevoie de pensionare medicală gr. II timp de 6—12 luni, iar după reluarea muncii se recomandă să fie scutiţi de eforturi fizice şi intelectuale excesive. Aceşti pacienţi trebuie dispensarizaţi timp de 1—3 ani la nivelul dispensarelor medicale teritoriale.

HIPOTIROIDISMUL

Scăderea secreţiei hormonilor tiroidieni determină apariţia tabloului clinic de hipotiroidie care variază de la forme uşoare abia perceptibile clinic, pînă la forma cea mai severă de mixedem al nou-născutului, sugarului, copilului, prepubertarului, adolescentului, adultului şi vîrstnicului. Intensitatea tabloului clinic este în strînsă corelaţie cu intensitatea scăderii nivelului hormonilor tiroidieni la nivelul receptorilor tisulari.

Lipsa completă sau aproape completă de secreţie a hormonilor tiroidieni realizează tabloul clinic de mixedem cu infiltrare generalizată a ţesuturilor, forma cea mai gravă a hipotiroidismului. Scăderea parţială a secreţiei hormonilor tiroidieni realizează tabloul clinic al hipotiroidiei, unde infiltrarea ţesuturilor nu se evidenţiază prin examenul clinic.

Cauzele cele mai frecvente ale scăderii pînă la dispariţie a secreţiei hormonilor tiroidieni (T_4 şi T_3) sînt:

1. absenţa congenitală a glandei tiroide (agenezia tiroidiană) sau dezvoltarea incompletă a glandei tiroide, situată de obicei la baza limbii (disgenezia tiroidiană);
2. defecte enzimatice ale hormonosintezei tiroidiene (vezi sinteza hormonilor tiroidieni);
3. tiroidectomia totală sau subtotală practicată în tratamentul cancerului tiroidian, gușii nodulare, tirotoxicozei;
4. tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I) al tirotoxicozei.
5. tiroiditele cronice autoimune cu gușă sau atrofia tiroidei;
6. tratamentul supradozat al tirotoxicozei cu antitiroidiene de sinteză (carbimazol, metiltiouracil, propiltiouracil);
7. deficienţa endemică a iodului din alimente şi apă realizează cretinismul endemic cu gușă şi hipotiroidie;
8. scăderea secreţiei de TSH secundară lezării hipofizei sau hipotalamusului;
9. tratamentul cu doze mari de iod, carbonat de litiu, hipoglicemice orale, fenilbutazonă, acid paraaminosalicilic, rezorcinol, aminoglutetimide;
10. rezistenţa periferică la hormoni tiroidieni (lipsa receptorilor).

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul de mixedem al adultului este sugerat medicului de la primul contact cu pacientul prin inspecția fațiesului, gîtului, extremităților, iar cînd începe dialogul cu pacientul, prin modificarea vocii și a vorbirii.

Faciesul (fig. 79) apare obosit (astenic), apatic, letargic, palid (paliditate carotenică), infiltrat, cu edeme mai accentuate la nivelul pleoapelor, inducînd o micșorare a fantei palpebrale, mimica hipokinetică, hipoemotivă, depresivă, areactivă sau hiporeactivă la evenimentele emoționale ale mediului, privire obosită, somnolență pînă la aspectul de ebrietate. Buzele sînt palide, infiltrate, îngroșate, întredeschise (faciesul de mixedem cronic netratat). Răspunsul la întrebările puse apare cu întîrziere (uneori după repetarea întrebării cu voce mai tare) din cauza diminuării percepției și a auzului. Vocea are tonalitate joasă (îngroșată, răgușită) cu vorbirea lentă, dizartrică (bradilalie). Limba este mărită de volum, purtînd amprentele dentare. Pacientul răspunde că este friguros, că preferă să stea lîngă o sursă de căldură, să umble gros îmbrăcat, să doarmă învelit cu plapuma groasă sau cu mai multe pături. Inspecția extremităților evidențiază un tegument îngroșat, aspru, hiperkeratozic, rece, cu paliditate mai accentuată la nivelul palmelor și plantelor (carotenodermie palmară și plantară). Pacientul prezintă ragade multiple, adîncite, ușor sîngerînde, în special în regiunea calcaneană și a cotului.

Debutul bolii este greu remarcat de pacient și se manifestă prin astenie și adinamie cu scăderea puterii de muncă fizică și intelectuală, pînă la scăderea interesului pentru muncă. Apar diminuarea memoriei, toleranță scăzută la frig, constipație, paliditatea, uscarea îngroșarea, hiperkeratoza și infiltrarea tegumentului, modificarea vocii (răgușeală, îngroșare), prin edem laringian. Părul de pe cap și corp își pierde luciul, devine fragil și cade cu ușurință. Treptat se instalează tabloul clinic complet, cu modificările specifice la nivelul tuturor aparatelor, sistemelor și metabolismelor.

Fig. 79. Mixedem primar idiopatic, 42 de ani.

Modificările clinice ale pielii se manifestă prin uscare, înăsprire, îngroșare, edematiere, descuamare furfuracee, paliditate cu accentuare spre culoarea gălbuie (caracteristică) cu atrofia epidermului și hiperkeratoza stratului cornos. Glandele sudoripare și sebacee sînt hipo- sau afuncționale prin atrofie. Părul devine fragil, își pierde luciul și cade. Unghiile devin atrofiate, striate, fragile. Uneori uscarea, îngroșarea și hiperkeratoza pielii sînt la fel ca în ichtioză. Căderea părului din treimea externă a sprîncenelor nu este

Scanned with OKEN Scanner

specifică mixedemului, întîlnindu-se şi în alte boli cutanate şi la persoane normale. Creşterea şi regenerarea pielii şi anexelor sînt mult încetinite, cicatrizarea plăgilor este mult prelungită comparativ cu normalul.

Modificările clinice ale sistemului cardiovascular se manifestă prin bradicardie (AV între 40—60 pe minut), zgomote asurzite, cardiomegalie prin efuziune pericardică şi infiltrat miocardic, realizînd aşa-numitul cord mixedematos. Dispneea, fatigabilitatea apar la cele mai mici eforturi fizice. Timpul de circulaţie este prelungit, volumul bătaie şi fluxul sangvin periferic sînt reduse. Fluxul sangvin cerebral şi renal sînt reduse. Deşi ateroscleroza coronariană şi periferică la persoanele peste 40 ani este intensă, angina pectorală, infarctul miocardic şi insuficienţa cardiacă apar rar.

ECG evidenţiază microvoltaj, cu prelungirea intervalului PR, alterarea segmentului ST, aplatizarea sau inversarea undei T.

Modificările clinice ale tractului gastrointestinal se manifestă prin mărirea de volum a limbii, reducerea secreţiei şi a apetitului, flatulenţă, încetinirea tranzitului intestinal şi constipaţie uneori severă, cu distensie gazoasă a abdomenului pînă la aspect de ileus mixedematos, care mimează ileusul mecanic. Apare o hiposecreţie de HCl gastric, iar la 50% dintre pacienţii adulţi cu mixedem idiopatic apare aclorhidria. Atrofia mucoasei gastrice, în aceste cazuri, apare printr-un proces autoimun, care afectează concomitent tiroida şi stomacul. Mulţi dintre aceşti pacienţi prezintă autoanticorpi anticelule parietale gastrice şi anemie pernicioasă datorită alterării resorbţiei vitaminei B_{12}. Colecistul este destins, iar contracţiile sale sînt încetinite. Colelitiaza apare totuşi cu o frecvenţă rară.

Modificările clinice ale aparatului respirator se manifestă prin congestie nazală cronică datorită edemului mucoasei nazale şi, răguşeală datorită edematierii corzilor vocale.

Efuziunile pleurale sînt frecvente, dar rar pot cauza dispnee. Implicarea mixedematoasă a muşchilor respiratori şi deprimarea centrului respirator reduc capacitatea respiratorie maximă. Hipoventilaţia alveolară şi retenţia de CO_2 pot contribui la apariţia comei mixedematoase.

Modificările renale se manifestă prin reducerea fluxului sangvin renal, filtratului glomerular şi a reabsorbţiei tubulare. Fluxul urinar este redus şi excreţia apei întîrziată. Ureea sangvină, creatinina serică şi electroliţii sînt în limite normale. Poate apărea o moderată proteinurie. Activitatea reninei plasmatice este scăzută. Pacienţii mixedematoşi apar infiltraţi sau chiar edematoşi, iar sodiul şi apa totală a corpului sînt crescute, datorită unei acumulări extracelulare a glicosaminoglicanului şi nu unei insuficienţe a funcţiei renale.

Modificările clinice ale sistemului nervos central se manifestă printr-o încetinire a tuturor funcţiilor psihice (percepţie, atenţie, ideaţie, memorie etc.). Oboseala, apatia, letargia, somnolenţa, hipoacuzia sînt frecvente. EEG evidenţiază o încetinire sau absenţa ritmului alfa, voltaj redus, lipsa reacţiei la stimulul luminos. Tulburările psihice care apar sînt depresia, demenţa şi mai rar anxietatea şi agitaţia, tulburări care dispar după aplicarea tratamentului.

Modificările sistemului muscular se manifestă printr-o încetinire a mişcărilor voluntare (bradikinezie) cu o încetinire a contracţiei şi relaxării. Vorbirea este adesea dizartrică. Masa musculară pare moderat crescută faţă de normal cu un tonus mai ferm. Crampele musculare şi mialgiile sînt frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările articulare se manifestă prin durere și redoare cu îngroșarea sinovialei. Apare o efuziune intraarticulară la nivelul genunchilor și al articulațiilor mici ale mîinilor și picioarelor, evoluînd pînă la sindromul reumatic al mixedemului. La nivelul osului există o scădere accentuată atît a formării cît și resorbției. Există o scădere a excreției de hidroxiprolină, demonstrînd un turnover scăzut al colagenului. Se evidențiază de asemenea o scădere a receptivității la hormonul paratiroidian.

Apar *tulburări la nivelul metabolismelor energetic, lipidic, hidrocarbonat, mineral și al vitaminelor.*

Metabolismul energetic se remarcă printr-o scădere a consumului de oxigen, a sintezei de ATP și producerii de căldură care se manifestă clinic prin sensibilitate extremă la frig și scăderea temperaturii bazale.

Metabolismul lipidic se remarcă printr-o scădere a sintezei și degradării lipidelor. Răspunsul lipolitic la catecolamine este întîrziat. Acizii grași liberi sînt în limite normale, dar trigliceridele, colesterolul și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) sînt crescute în plasmă.

Metabolismul hidrocarbonat se remarcă printr-o scădere a absorbției glucozei și o scădere a utilizării glucozei de către țesuturile periferice — reducere a gluconeogenezei. Curba glicemiei după testul oral de încărcare cu glucoză este plată. Rata de degradare a insulinei endogene și exogene este redusă.

Metabolismul proteic se evidențiază prin scăderea atît a sintezei cît și catabolizării. Apare o creștere a permeabilității capilarelor la albumină care se acumulează în fluidul interstițial, în seroase și lichidul cefalorahidian.

In cadrul metabolismului vitaminic se remarcă o scădere a conversiunii carotenului în vitamina A și o creștere a carotinemiei care dă pielii o culoare gălbuie.

Pacienții cu mixedem primar pot prezenta o serie de *tulburări la nivelul celorlalte glande endocrine.*

La nivelul hipofizei se remarcă o scădere a secreției de GH și un răspuns plat la stimulii fiziologici. Secreția de TSH este mult crescută printr-un proces de hiperplazie a celulelor tireotrope care pot induce mărirea de volum a fosei pituitare în mixedemul primar netratat cu evoluție lungă. Secreția prolactinei este moderat crescută cu reactivitate mare la testul cu TRH. Rar hipersecreția de prolactină poate induce galactoree și amenoree. Sinteza de cortizol este redusă. Uneori poate să apară insuficiența tiroidiană și corticosuprarenală cronică printr-un proces autoimun la nivelul celor două glande (realizînd sindromul Schmidt).

Steroizii ovarieni pot fi afectați printr-o scădere a secreției de progesteron și o scădere a metabolismului estradiolului, inducînd ciclul anovulatoriu, infertilitate, dereglarea ciclului menstrual pînă la amenoree, iar sarcina dacă apare, se poate întrerupe prin avort spontan. Sînt și cazuri de femei cu mixedem primar care au născut copii sănătoși eutiroidieni.

La bărbat secreția de testosteron poate scădea, iar în unele cazuri cu evoluție lungă a bolii apare hipogonadismul cu scăderea sau dispariția libidoului și reducerea fertilității.

În mixedem apare o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic cu o creștere a răspunsului la nivelul alfa-receptorilor și o scădere a răspunsului beta-receptorilor.

Scanned with OKEN Scanner

Apare o scădere a secreţiei de calcitonină prin distrucţia celulelor tiroidiene parafoliculare şi o creştere a secreţiei de hormon paratiroidian.

ALTE FORME CLINICE ALE HIPOTIROIDISMULUI ŞI MIXEDEMULUI

1. Hipotiroidismul şi mixedemul congenital (fig. 80—82). Diagnosticul de hipotiroidism sau mixedem congenital poate fi pus de la naştere printr-un examen clinic atent. Nou născutul prezintă un facies infiltrat, frunte îngustă, fantă palpebrală micşorată cu pleoape edematiate, nas trilobat turtit la bază, buze îngroşate şi edematiate, limba mărită de volum, protrusionează din cavitatea bucală. Mandibula este hipoplazică Gîtul este scurt, gros şi lăţit. Se evidenţiază o hipotonie generalizată pînă la letargie, cu aspect uscat al pielii şi părului. Respiraţia este grea, defectuoasă şi zgomotoasă. Apare cianoză intermitentă. Se remarcă o lenevie la supt, constipaţie, abdomen destins, hernie ombilicală, icter neonatal persistent accentuat de creşterea carotinemiei. Tulburările respiratorii şi de supt apar prin mixedemul limbii, epiglotei, faringelui şi laringelui.

Pînă la 6—12 săptămîni se evidenţiază o încetinire accentuată a creşterii staturale, ponderale şi dezvoltării psihomotorii, nasul trilobat şi turtit la rădăcină, ochii depărtaţi cu pleoape mai edematiate, limba mai protruzionată (macroglosie). Închiderea fontanelelor este mult întîrziată. Nu apar nucleii de osificare ai epifizelor distale ale femurului şi epifizelor proximale ale tibiei (care normal sînt prezenţi la naştere). La 3 luni de viaţă nu apare nucleul de osificare al osului mare carpian. Se remarcă o întîrziere accentuată a creşterii oaselor în lungime cu menţi-

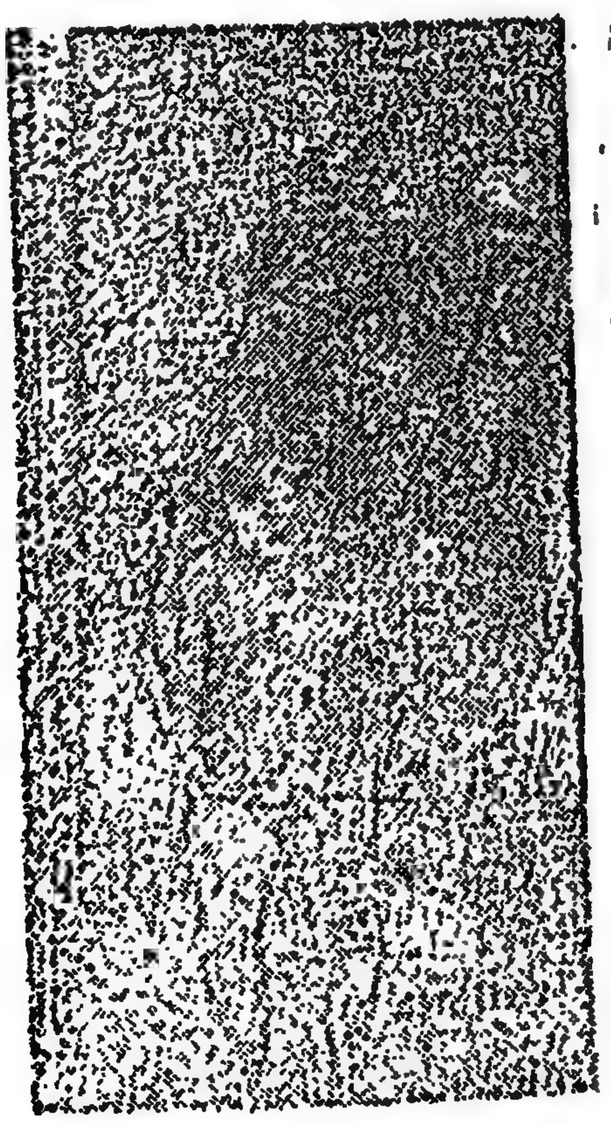


Fig. 80. Mixedem congenital, 2 ani şi 6 luni, diagnosticat la vîrsta de 6 luni; a urmat tratament neregulat.

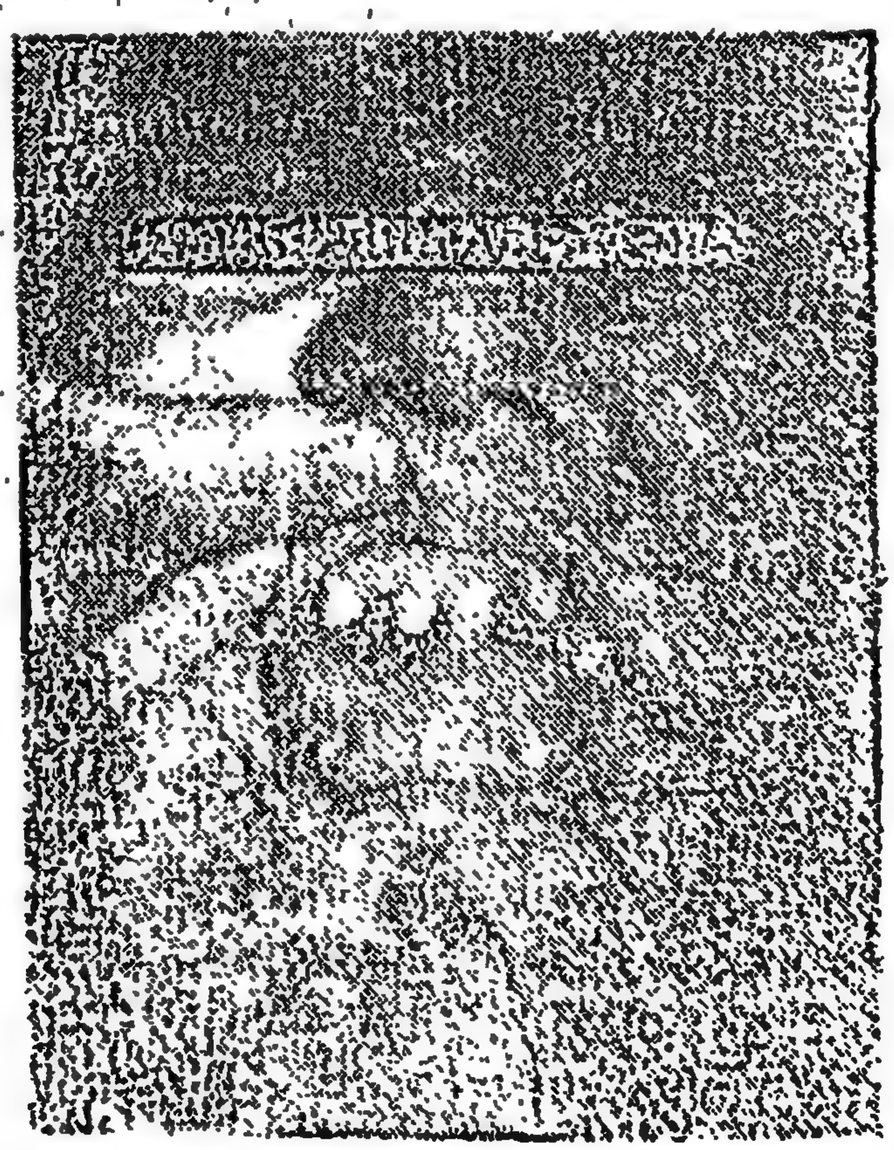


Fig. 81. Pacientă de 43 de ani cu mixedem congenital, aspect al dinţilor; a urmat tratament regulat de la vîrsta de 5 ani; a născut 3 copii sănătoşi.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 82. Cretin mixedematos în vîrstă de 43 de ani, cu disgenezie tiroidiană tratament incomplet.

nerea aspectului scheletic fetal. Radiografia evidenţiază prezenţa disgeneziilor epifizare (osificare neuniformă cu aspect multipunctiform, perforat, cariat şi contur neregulat). Erupţia primei dentiţii este mult întîrziată. Vîrsta osoasă este mult întîrziată comparativ cu vîrsta cronologică.

Intîrzierea maturării sistemului nervos se manifestă prin hiporeflectivitate. Sugarul nu ţine capul sus la 3 luni, nu stă în şezut la 6 luni. Se remarcă lipsa de dezvoltare a atenţiei, întîrziere în pronunţia primelor cuvinte, hipotonie musculară pînă la letargie. Acumularea mixedematoasă se accentuează la nivelul pielii, care se îngroaşă şi devine mai uscată. Părul şi unghiile cresc foarte încet. Tulburările aparatului cardiovascular se evidenţiază prin bradicardie, hipotensiune arterială, creşterea timpului de circulaţie. Constipaţia sa accentuează, abdomenul devine mai protruzionat, se accentuează hernia ombilicală. Examenul somatic general evidenţiază un nanism dizarmonic cu extremităţi scurte şi cap mare, comparativ cu trunchiul, iar faţa exprimă un aspect disgraţios, săracă în exprimarea inteligenţei comparativ cu vîrsta cronologică. Se realizează aspectul clinic de cretin mixedematos.

Tabloul clinic descris apare în cazurile cu agenezie tiroidiană, fiind mai atenuat în disgenezia tiroidiană şi defectele enzimatice parţiale ale hormonosintezei tiroidiene. Cazurile de cretin atireotic netratat la 17 ani prezintă un aspect somatic şi al feţii grotesc, de nanism dizarmonic cu proporţii fetale (cap mare şi extremităţi scurte comparativ cu trunchiul). Statura este asemănătoare unui copil sub vîrsta de 2 ani, cu facies caracteristic de cretin (frunte scurtă, lată, ochi depărtaţi, pleoape edemaţiate, nas turtit la bază şi trilobat la nivelul narinelor, limba protruzionată, buzele îngroşate). Copilul nu poate merge şi nici sta în picioare, nu poate articula cuvinte simple bisilabice. Semnele sexualizării pubertare nu apar la vîrsta de 16—18 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul hormonilor tiroidieni în dezvoltarea creierului este foarte important în viața embrio-fetală și, în special, în primele 3—6 luni după naștere, de aceea tratamentul mixedemului congenital trebuie început chiar de la naștere. Cînd tratamentul este început în primele 3 luni după naștere, coeficientul de inteligență IQ (Intelligence Quotient) poate ajunge la normal (100%). Dacă tratamentul este început după 6 luni, IQ este de numai 54% și niciodată peste 85%. Diagnosticul corect trebuie pus la naștere sau în primele 4—5 zile după naștere, pe baza examenului clinic, a radiografiei de genunchi (absența nucleului epifizar de osificare al femurului și tibiei) și a dozării TSH care nu trebuie să fie la 3 zile după naștere mai mare de 20 μU/ml, iar T_4 mai mic de 5 μg/dl. Leziunile creierului apar în cazurile de insuficiență a hormonilor tiroidieni în primele 3—6 luni după naștere și rămîn ireversibile, în timp ce leziunile osoase și tulburările de creștere staturală sînt reversibile.

Tratamentul mixedemului congenital se face cu tiroxină sodică levogiră (Na-L-tiroxină) care se poate administra în primul an de viață în doză de 50—100 μg/24 ore (între 1 și 6 luni 10 μg/kg corp, între 6—12 luni 8 μg/kg corp, între 1 și 5 ani 6 μg/kg corp, între 5—10 ani 4 μg/kg corp, iar între 10—20 ani 3 μg/kg corp). Doza de tiroxină între 1—20 ani poate că varieze între 100—250 μg/24 ore, urmărindu-se ca supresia TSH să fie sub 10 μU/ml. Tratamentul trebuie continuat cu persistență toată viața.

2. Mixedemul copilăriei și al adolescenței (mixedemul juvenil). Mixedemul poate să apară după vîrsta de 2 ani, mai frecvent după vîrsta de 6 ani, cauza fiind o tiroidită autoimună, frecvent tiroidita cronică Hashimoto.

Tabloul clinic se manifestă prin întîrziere în creștere și maturare somatică și a scheletului pînă la aspect de nanism sau hipotrofie staturală și întîrziere în erupția și dezvoltarea dinților. Creșterea osoasă apreciată prin apariția nucleilor de osificare se oprește la vîrsta cînd a debutat mixedemul. Poate apare disgenezia epifizară. Deficitul mental cu aspect de cretinism nu apare cînd debutul mixedemului este după 2—3 ani, dar scăderea semnificativă a performanței școlare este frecventă. Hipotiroidia apărută înainte de vîrsta de 8 ani induce, pe lîngă o întîrziere a creșterii somatice, și o întîrziere a pubertății, cu aspect de infantilism sexual la ambele sexe prin insuficiența de secreție nu numai a GH ci și hormonilor gonadotropi. Foarte rar la copiii cu mixedem juvenil poate să apară o sexualizare precoce, cu o creștere a hormonilor gonadotropi. Mecanismul pubertății precoce în mixedemul juvenil nu este cunoscut.

Tratamentul mixedemului juvenil (al copilăriei și adolescenței) se face cu Na-L-tiroxină, doza zilnică fiind de 100—250 μg/24 ore, urmărindu-se ca supresia tireotropă să fie eficientă (nivel circulant sub 10 μU/ml).

Toate tulburările mixedemului juvenil sînt reversibile (leziunile creierului, ale oaselor, cele tegumentare, infiltrația țesuturilor, nanismul) dispărînd după 1 an de tratament. Ritmul fiziologic al creșterii, dezvoltării, maturării și sexualizării se reia. Inteligența și performanța școlară revin la normal. Tratamentul trebuie continuat toată viața.

3. Mixedemul primar spontan, autoimun al adultului. Apare predominant la femei între 40—60 ani. Evoluția este lentă timp de mai mulți ani, de la hipotiroidia subclinică pînă la forma clasică a

Scanned with OKEN Scanner

mixedemului adultului, cînd diagnosticul poate fi pus cu uşurinţă. În aceste cazuri titrul de autoanticorpi tiroidieni circulanţi este crescut. Scintigrafia poate evidenţia reducerea masei de ţesut tiroidian activ. Histopatologic se evidenţiază infiltraţie limfocitară sub formă de focare multiple, mici resturi de ţesut tiroidian, uneori chiar foliculi tiroidieni.

4. Hipotiroidia şi mixedemul posttiroidectomie subtotală sau totală sau postradioiod. Tabloul clinic evoluează progresiv în cazurile fără tratament de substituţie pînă la constituirea tabloului clinic clasic al mixedemului într-o perioadă de 3—6 luni. Tabloul clinic de mixedem poate fi atenuat prin tratament hormonal insuficient.

5. Mixedemul secundar şi terţiar. Tabloul clinic al mixedemului pituitar (secundar) şi mixedemului hipotalamic (terţiar) apare cînd o leziune la nivelul hipofizei sau hipotalamusului induce o insuficienţă a secreţiei de TSH, care se reflectă la nivelul glandei tiroide printr-o atrofie şi scădere accentuată a hormonogenezei T_4 şi T_3. Această leziune apare în insuficienţa pituitară postpartum (sindromul Sheehan), în tumoarea pituitară nesecretantă cu evoluţie intra- sau supraselară. Tabloul clinic al hipotiroidiei şi mixedemului secundar şi terţiar este însoţit de simptome şi semne de insuficienţă corticosuprarenală şi gonadală, secundare insuficienţei pituitare.

Tabloul clinic al mixedemului secundar şi terţiar nu ajunge la intensitatea mixedemului primar. Edematierea tegumentelor şi a celorlalte ţesuturi fiind mult mai atenuată, tegumentele sînt atrofiate, mai palide şi fin ridate. Părul este fin. Inima este mică, tensiunea arterială scăzută. Părul pubian şi axilar este complet dispărut. Pot fi prezente tulburări ale cîmpului vizual. Pacienţii prezintă stări hipoglicemice.

În mixedemul secundar şi terţiar, TSH este întotdeauna scăzut pînă la valori nedozabile. Cînd TSH creşte după testul la TRH leziunea este la nivelul hipotalamusului, iar cînd răspunsul este absent, leziunea este la nivel pituitar. Dacă tratamentul acestei forme de mixedem începe numai cu hormoni tiroidieni, poate apărea insuficienţa corticosuprarenală acută, cu evoluţie fatală. Tratamentul începe de obicei cu glucocorticoizi, cortizol 25 mg/zi sau prednisolon 5 mg/zi şi după 3—7 zile se adaugă tiroxină 50—100 μg/zi sau extract de tiroidă 45—75 mg/zi, la care se adaugă şi tratamentul de substituţie gonadală (etinilestradiol 20 μg/zi, la femeie şi testosteron depôt 100 mg i.m. la două săptămîni, la bărbat). Tratamentul trebuie administrat toată viaţa. În caz de stres infecţios, febril, traumatic, toxic etc. trebuie crescută doza de corticosteroid pînă la 200—300 mg de cortizol acetat sau hemisuccinat pe 24 ore, pentru a se preveni apariţia insuficienţei corticosuprarenale acute.

6. Coma mixedematoasă este forma clinică cea mai severă de obicei terminală a mixedemului primar şi secundar netratat, cu evoluţie lungă. Coma apare lent după multe luni de letargie şi somnolenţă, la persoanele în vîrstă cu ateroscleroză sistemică şi coronariană avansată. Hipotermia devine accentuată sub 30°C prin insuficienţa mecanismelor homeostatice care controlează temperatura corpului. Toate simptomele şi semnele clinice ale mixedemului se agravează. Efuziunea pericardică se accentuează, bătăile inimii devin asurzite, tensiunea arterială scade progresiv. Pacientul devine areflexiv. Apar hipoventilaţia, respiraţia acidotică şi hipoglicemia. Tulburările metabolice cerebrale se accentuează, se instalează starea comatoasă, şocul şi moartea.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care precipită apariţia comei la pacienţii cu mixedem sever sînt: expunerea la frig în timpul lunilor de iarnă, coexistenţa unei infecţii (pneumonie, pielonefrită), utilizarea medicamentelor tranchilizante sau sedative care, metabolizîndu-se lent, inhibă mecanismele termogenezei, folosirea băuturilor alcoolice în cantitate mare. T_4 şi T_3 în sînge sînt aşa de scăzute încît nu pot fi detectate, iar valorile TSH depăşesc 100—200 μU/ml.

Tratamentul trebuie început cît mai repede posibil cu Na-L-triiodotironină pe cale intravenoasă, deoarece la nivelul ţesuturilor conversiunea T_4 şi T_3 este deteriorată. La început se administrează i.v. 12,5—25 μg Na-L-triiodotironină la 12 ore care completează pool-ul extratiroidian de T_3 şi accelerează turnoverul pînă aproape de normal. În caz că triiodotironina nu se poate administra pe cale i.v., se va administra prin sonda nazogastrică sau oral, deşi absorbţia digestivă poate fi deteriorată din cauza şocului. Concomitent se administrează i.v. într-o singură injecţie 0,2—0,5 mg Na-L-tiroxină pentru a completa depleţia pool-ului tiroxinic extratiroidian. Această doză poate fi repetată la 12 ore în prima zi, apoi zilnic în următoarele zile pentru a preveni recăderea în comă.

Administrarea orală a Na-L-tiroxinei începe cînd conştienţa a fost restabilită, cu doze mici ca în mixedemul necomplicat (50—100 μg/24 ore).

Se administrează, de asemenea, 100—300 mg hidrocortizon hemisuccinat în 24 ore în 1000 ml soluţie de ser fiziologic (salină), cu glucoză 5%, pentru a contracara starea de şoc şi preveni evoluţia insuficienţei corticosuprarenale, fiind cunoscut că în hipotiroidia severă din precoma şi coma mixedematoasă, reactivitatea la ACTH pituitar şi a cortizolului adrenal este scăzută sau absentă. Infecţiile coexistente trebuie corect tratate, iar pentru a corecta hipotermia pacientul trebuie învelit cu pături. La nevoie se poate folosi oxigenoterapia sau respiraţia dirijată.

Prognosticul comei mixedematoase este rezervat, posibilităţile terapeutice de readucere a conştienţei fiind reduse.

Diagnosticul clinic pozitiv şi diferenţial. Diagnosticul pozitiv al mixedemului poate fi pus pe baza tabloului clinic descris la mixedemul congenital, juvenil şi al adultului.

Formele mai uşoare de hipotiroidism trebuie diferenţiate de alte stări unde aspectul clinic poate fi asemănător.

Unii pacienţi mai în vîrstă, cu activitate fizică şi mentală încetinită, care prezintă pielea uscată, căderea părului din partea externă a sprîncenelor, hipotermie prin expunere la frig, pot mima tabloul clinic de hipotiroidism. Investigaţiile de laborator evidenţiază o scădere a nivelului T_3 seric prin reducerea conversiunii T_4 în T_3, dar radioiodocaptarea şi T_4 seric sînt în limite normale.

Pacienţii cu insuficienţă renală cronică pot prezenta anorexie, torpoare, edem periorbitar, anemie care sugerează hipotiroidismul. Dar azotemia, modificările urinare, hipertensiune arterială şi retinopatia îi diferenţiază de cei hipotiroidieni.

Pacienţii cu stare nefrotică pot prezenta paloare, edem, hipercolesterolemie, hipotermie. Aceşti pacienţi pot prezenta un nivel scăzut al T_4

Scanned with OKEN Scanner

seric prin pierderea TBG prin urină; T_3 este scăzut prin scăderea conversiunii T_4 în T_3, dar TSH seric nu este crescut.

Unii pacienți cu boli cronice severe (insuficiență cardiacă, hepatică, respiratorie, renală, malnutriție etc.) pot fi suspectați de hipotiroidism, mai ales dacă sînt în vîrstă. Ei prezintă și o scădere a T_3 și T_4, dar TSH nu este crescut. Mixedemul congenital poate fi confundat cu sindromul Down (mongolismul), care prezintă o întîrziere în dezvoltarea inteligenței și o statură scurtă. Copiii cu sindrom Down sînt mult mai activi, nu au pielea uscată, prezintă stigmate specifice (ochi oblici, falduri epicantice, pete albe în iris, cute palmare și plantare anormale, iar cariotipul evidențiază trisomia 21 sau translocația 15/21 și nu prezintă la nivelul oaselor disgenezie epifizară, iar TSH, T_4 și T_3 sînt în limite normale.

Nanismul (microsomia) mixedemului congenital sau juvenil diferă de nanismul prin alte cauze (hipopituitarism, rahitism, acondroplazie) prin întîrziere în dezvoltarea inteligenței (întîrziere mentală), vîrstă osoasă întîrziată, disgenezie epifizară. Aplicarea tratamentului cu tiroxină în mixedemul congenital sau juvenil induce ritmul normal al creșterii osoase și somatice și rămîne fără efect în nanismul datorat altor cauze.

Diagnosticul de laborator. Scăderea secreției de tiroxină (T_4) și triiodotironină (T_3) este baza hormonală a tuturor formelor de hipotiroidie și mixedem.

Dozarea TSH ne ajută să diferențiem hipotiroidismul primar (TSH crescut între 10—500 μU/ml) de cel secundar (TSH sub 3 μU/ml sau frecvent nedozabil).

Testul la TRH induce o creștere a TSH intensă în mixedemul primar (între 40 și peste 100 μU/ml la 30—60 minute), o creștere normală (de la valori sub 3 μU/ml la 15—20 μ/ml) în hipotiroidismul hipotalamic (terțiar) și o lipsă de răspuns în hipotiroidismul pituitar (secundar).

Tiroxina serică (T_4) este întotdeauna scăzută în toate formele de mixedem (între 1—5 μg/dl comparativ cu valorile medii normale de 8 μg/dl (cu limite între 5—12 μg/dl). Triiodotironina (T_3) poate fi scăzută la pacienții eutiroidieni cu boli severe sistemice și la persoanele vîrstnice. Din această cauză, T_3 seric este mai puțin specifică, pentru diagnosticul hipotiroidismului.

Metabolismul bazal este scăzut în toate formele clinice de hipotiroidism.

Colesterolul seric prezintă valori peste 300 mg/dl în hipotiroidismul primar, dar poate fi în limite normale sau scăzut în hipotiroidismul pituitar și hipotalamic și în mixedemul congenital în primele 3—6 luni de viață.

Radioiodocaptarea (^{131}I) este scăzută în toate formele de hipotiroidie, iar scintigrafia tiroidiană poate evidenția urmele țesutului tiroidian, cînd radioiodocaptarea este mai mare de 5%. RIC și scintigrafia tiroidiană nu au valoare diagnostică la persoanele care ingeră prin alimente o cantitate mare de iod sau după administrarea unei substanțe de contrast.

Tratamentul hipotiroidismului. Tratamentul mixedemului primar al adultului are ca scop restabilirea stării de eutiroidie, a capacității de muncă pînă la senzația stării de bine, iar din punct de vedere hormonal, asigurarea unei supresii tireotrope pentru a coborî nivelul TSH circulant sub 10 μU/ml, a creșterii nivelului tiroxinei circulante la o medie

Scanned with OKEN Scanner

de 8 μg/dl (cu limitele între 5—12 μg/dl) și o creștere a triiodotironinei la o medie de 150 ng/dl (cu limite între 80—220 ng/dl).

Preparatele hormonale folosite în ordinea eficienței și a asigurării stării de eutiroidie la nivel cît mai fiziologic sînt Na-L-tiroxina (T_4), Na-L-triiodotironina (T_3), extractul de tiroidă uscată de origine bovină, ovină sau porcină și tiroglobulina.

Na-L-tiroxina (T_4) este cea mai eficientă, asigurînd un nivel constant de triiodotironină la nivelul țesuturilor prin conversiune, completarea pool-ului de T_4 și T_3 în circulație și țesuturi, asigurarea eficientă și constantă a supresiei TSH. Absorbția T_4 are loc într-un procent de 40—70% cînd pacientul nu a făcut timp de 3 luni sau mai mult tratamentul necesar. La pacienții cu vîrstă peste 40 ani, tratamentul cu T_4 trebuie început cu doze mici (25 μg/zi timp de 1 săptămînă), apoi crescut la 50 μg/zi în săptămîna a doua și abia după 4 săptămîni crescută doza la media de 150 μg/zi. Doza maximă folosită este de 200 μg/zi. Chiar după prima săptămînă începe să apară starea de bine, să crească AV, TA, diureza, apetitul, să dispară constipația. Dispariția stării de mixedem (infiltrația, scăderea în greutate, răgușeala, modificările cutanate) are loc după 2—3 luni de tratament.

Folosirea dozelor mari de la început în special la persoanele în vîrstă (peste 40 ani) poate induce apariția insuficienței cardiace, aritmiilor cardiace, a infarctului miocardic sau insuficiența corticosuprarenală acută.

Na-L-triiodotironina se absoarbe 100%, dar are dezavantajul că după 2—4 ore atinge un nivel de tirotoxicoză (de 3 ori mai mare față de normal), cu stare de disconfort (palpitații, transpirații, dureri precordiale, iritabilitate, tremurături) și apoi nivelul scade sub normal. Doza medie de T_3 este de 50—75 μg/zi.

Extractul uscat de tiroidă se folosește în doză medie de 75 mg/zi și se poate crește pînă la 120 mg/zi.

Activitatea hormonală a acestui extract este foarte greu de stabilit, fiind apreciată prin conținutul în iod (de 0,2%), iar un mg de extract de tiroidă coincide de obicei cu 1 μg de T_4.

Tratamentul în mixedemul primar al adultului trebuie aplicat toată viața. De obicei, mulți pacienți neglijează aplicarea unui tratament permanent care să ducă la restabilirea completă a capacității de muncă. Neglijarea aplicării tratamentului timp de 3 luni face să reapară tabloul clinic al mixedemului. Evoluția unui pacient cu mixedem netratat este de aproximativ 10 ani, perioadă în care acumularea complicațiilor multiple duce la sfîrșitul letal.

TIROIDITELE

Tiroiditele sînt clasificate în următoarele forme clinice:
— acute — supurate și nesupurate;
— cronice — limfocitară și fibroasă.

Scanned with OKEN Scanner

1. **Tiroidita acută supurativă** este o afecțiune rar întîlnită în clinica de endocrinologie, printre factorii etiologici enumerîndu-se stafilococul auriu, streptococul hemolitic, pneumococul, *Salmonella tifi, Escherichia coli.* Infecția tiroidei poate apărea printr-o extindere a unei infecții bacteriene din vecinătate (faringită, amigdalită) sau prin bacteriemie printr-un focar de la distanță.

Clinic debutul este brusc cu durere la nivelul părții anterioare a gîtului, stare de rău, febră 39—40°C, frison, tahicardie. Durerea este severă cu iradieri în urechi, mandibulă, regiunea occipitală, fiind exacerbată de deglutiție și mișcările gîtului. Pacientul ține gîtul flectat pentru a reduce senzația dureroasă.

Tiroida, global sau la nivelul unui lob, apare proeminentă, fluctuentă, insuportabil de dureroasă la atingere. Tegumentul este fierbinte, roșu, adenopatia devine evidentă. Fără tratament infecția evoluează prin ruperea abcesului, extinderea la nivelul gîtului, toracelui, complicație septicemică sau tromboflebitică. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută peste 100 mm la 1 oră; apare o marcată leucocitoză. Agentul microbian poate fi identificat din produsul aspirat prin puncție. T_4 și T_3 sînt în limite normale, PBI este însă crescut prin diseminarea produșilor iodați din tiroidă. RIC ^{131}I poate fi normală, dar scintigrafia evidențiază arii necaptante corespunzînd zonelor de necroză. Anticorpii tiroidieni sînt absenți.

Tratamentul cu antibiotice (tetraciclină, cloramfenicol, penicilină), de preferat pe baza antibiogramei, instituit cît mai timpuriu, produce o ameliorare promptă pînă la vindecare fără afectarea funcției tiroidiene. Accentuarea abcesului și creșterea fluctuației necesită drenaj chirurgical cu extirparea completă a abcesului prin tiroidectomie parțială. În această situație convalescența este prelungită, iar după vindecare se poate instala un grad de hipofuncție tiroidiană cu valori crescute ale TSH.

2. **Tiroidita acută sau subacută nesupurată** (De Quervain) predomină la femei cu incidența maximă între 30—50 ani și apare de obicei după o infecție a căilor respiratorii superioare, evoluînd sub formă acută sau subacută pe o perioadă de la 2 săptămîni pînă la 5 luni. Este incriminată etiologia virotică, fiind mult mai frecventă în timpul epidemiilor de gripă și a altor infecții virale.

Clinic se manifestă printr-o fază prodromală, cu febră, stare de rău și simptome de infecție ale căilor respiratorii superioare, cu moderată sau severă durere la nivelul unuia sau ambilor lobi tiroidieni care iradiază la nivelul mandibulei, urechilor, părții posterioare a gîtului, occiput. Durerea este exacerbată de mișcările gîtului, tuse, deglutiție. Uneori debutul este brusc cu frison și febră (40—41°C) și durere severă în regiunea tiroidei. Tiroida este moderat mărită de volum cu predominanța unuia dintre lobi. Pacientul nu poate suporta palparea. Adenopatia cervicală este absentă. Uneori, în cazurile mai severe, tegumentul la nivelul tiroidei este fierbinte și eritematos. Frecvent se evidențiază simptomatologia de hipertiroidie (nervozitate, transpirații, intoleranță la cald, tahicardie, scădere în greutate, tremurături, insomnie).

La **examenul anatomopatologic** macroscopic ariile afectate prezintă o consistență fermă de culoare albicioasă sau gălbuie, iar microscopic apar stadii de intensă distrucție celulară cu infiltrație de polimorfonucleare, limfocite și macrofage. Procesul evoluează prin modificări gra-

Scanned with OKEN Scanner

nulomatoase tipice cu histiocite. Fibroza acompaniază ariile de regenerare foliculară. Treptat tiroida poate reveni la arhitectura foliculară normală.

În foarte puține cazuri boala poate evolua spre mixedem sau hipertiroidie.

Investigațiile de laborator în fază acută evidențiază o creștere a vitezei de sedimentare a eritrocitelor adesea peste 100 mm la oră. Frecvent leucocitele sînt în limite normale. În timpul fazei inițiale, RIC este scăzută aproape de zero. T_4, T_3 și PBI prezintă valori crescute din cauza ruperii foliculilor tiroidieni și eliminării în sînge a produșilor iodați care induc starea de hipertiroidie în acest stadiu. TSH este nedozabil și nu crește după testul cu TRH din cauza supresiei induse prin creșterea T_4 și T_3. După 1—2 luni de evoluție hormonii tiroidieni scad treptat sub nivelul normal și crește nivelul TSH și răspunsul TSH după testul cu TRH. După această perioadă, apare faza de recuperare (2—5 luni de evoluție) cu revenirea la normal a secreției de T_4, T_3 și TSH. Anticorpii antitiroglobulinici pot fi moderat crescuți după 3—4 săptămîni de evoluție și dispar după 4—5 luni de la debut.

Diagnosticul diferențial se face cu:

— faringita în stadiul incipient care prezintă o evoluție mai scurtă, iar durerea nu este localizată la nivelul tiroidei;

— tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto), care prezintă un titru crescut de autoanticorpi tiroidieni;

— hemoragia unui nodul sau chist tiroidian unde durerea cedează după cîteva zile;

— carcinomul anaplastic cu evoluție rapidă, unde se evidențiază o gușă mare cu aderențe la structurile adiacente și limfoadenopatie.

Tratamentul tiroiditei acute și subacute nesupurate se face cu prednison sau alt analog, în doză de 30—40 mg/24 ore (fracționat în 3—4 doze), timp de o lună, după care se trece la tratamentul alternant (o dată la 2 zile) 10—15 mg/zi pînă la dispariția simptomelor (1—2 luni). La acest tratament se adaugă fenilbutazonă 600 mg/zi sau indometacin 75 mg/zi, fracționat în 3 doze. În majoritatea cazurilor tratamentul corticosteroid și fenilbutazona produc vindecarea completă. În caz de recidivă se reia tratamentul prezentat mai sus. În caz de exacerbări repetate se adaugă tratament cu Na-L-tiroxină 0,1—0,150 mg/zi care prin supresia TSH-ului endogen induce o evidentă ameliorare. Probabil că în aceste cazuri creșterea TSH-ului produce agravări ale bolii. În caz de simulare a hipertiroidiei se va administra propranolol în doză de 20 mg la 8 ore. Antibioticele și tiroidectomia nu sînt necesare.

TIRODITELE CRONICE

1. Tiroidita cronică limfocitară (Hashimoto) este o boală autoimună, cu o frecvență a formelor clinice și subclinice pînă la 1—4% din populație, manifestată prin gușă de mărime medie, cu tablou clinic de eutiroidie sau hipotiroidie, iar histologic printr-o infiltrare limfocitară difuză, Apare la toate vîrstele, fiind mai frecventă la pubertate și la menopauză cu o predominanță de 9 ori la femei comparativ cu bărbații. Boala prezintă caracter familial și genetic, apărînd la mai mulți membri ai familiei și la gemenii monozigoți. Mixedemul primar idiopatic al adultului pare să fie o formă clinică a tiroiditei cronice limfocitare.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic (fig. 83) se manifestă printr-o mărire medie a glandei tiroide, difuză,de consistenţă fermă, cu tendinţă la lobulaţie, cu simptomatologie de hipotiroidie benignă în 50% din cazuri. Uneori, la nivelul glandei tiroide poate să apară o sensibilitate dureroasă, cu senzaţia de disconfort local, astenie, disfagie, răguşeală. Guşa se poate mări ca volum în faza iniţială, rămînînd apoi nemodificată perioade de ani sau decade. Uneori apare atrofia tiroidei cu evoluţie spre hipotiroidie sau mixedem primar. Remisia bolii a fost observată în forma pubertară. Boala Graves poate coexista cu tiroidita Hashimoto.

Examenul anatomopatologic macroscopic evidenţiază o guşă de consistenţă fermă, cu suprafaţa lobulată sau rar nodulară, iar microscopic (fig. 84) o infiltrare limfocitară difuză, uneori mergînd pînă la formarea de foliculi limfoizi, variate grade de rupere a foliculilor tiroidieni, cu aspecte de degenerare şi distrugere a celulelor epiteliale, cu fragmentarea membranei bazale foliculare. Poate apărea un grad de fibrozare.

Patogenia acestei boli este autoimună, mecanismul intim fiind insuficient cunoscut. În sîngele acestor pacienţi se evidenţiază o creştere a autoanticorpilor tiroidieni (antitiroglobulinici, antimicrozomali, anticoloidali, antireceptor TSH, antiT_4 şi T_3 etc.). Tiroidita Hashimoto se poate asocia cu alte boli autoimune: gastrita atrofică şi anemia pernicioasă, boala Addison idiopatică, diabetul insulinodependent, miastenie gravis, hipoparatiroidismul idiopatic, vitiligo, insuficienţa ovariană timpurie, artrita reumatoidă, lupus eritematos etc.

Investigaţiile de laborator evidenţiază o creştere a titrului de anticorpi antitiroglobulinici şi antimicrozomali în peste 95% din cazuri. Biopsia de ţesut tiroidian obţinută prin puncţie fundamentează diagnosticul clinic. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută. Leuco-

Fig. 83. Pacientă în vîrstă de 28 de ani cu tiroidă cronică limfocitară (Hashimoto) şi miastenia gravis.

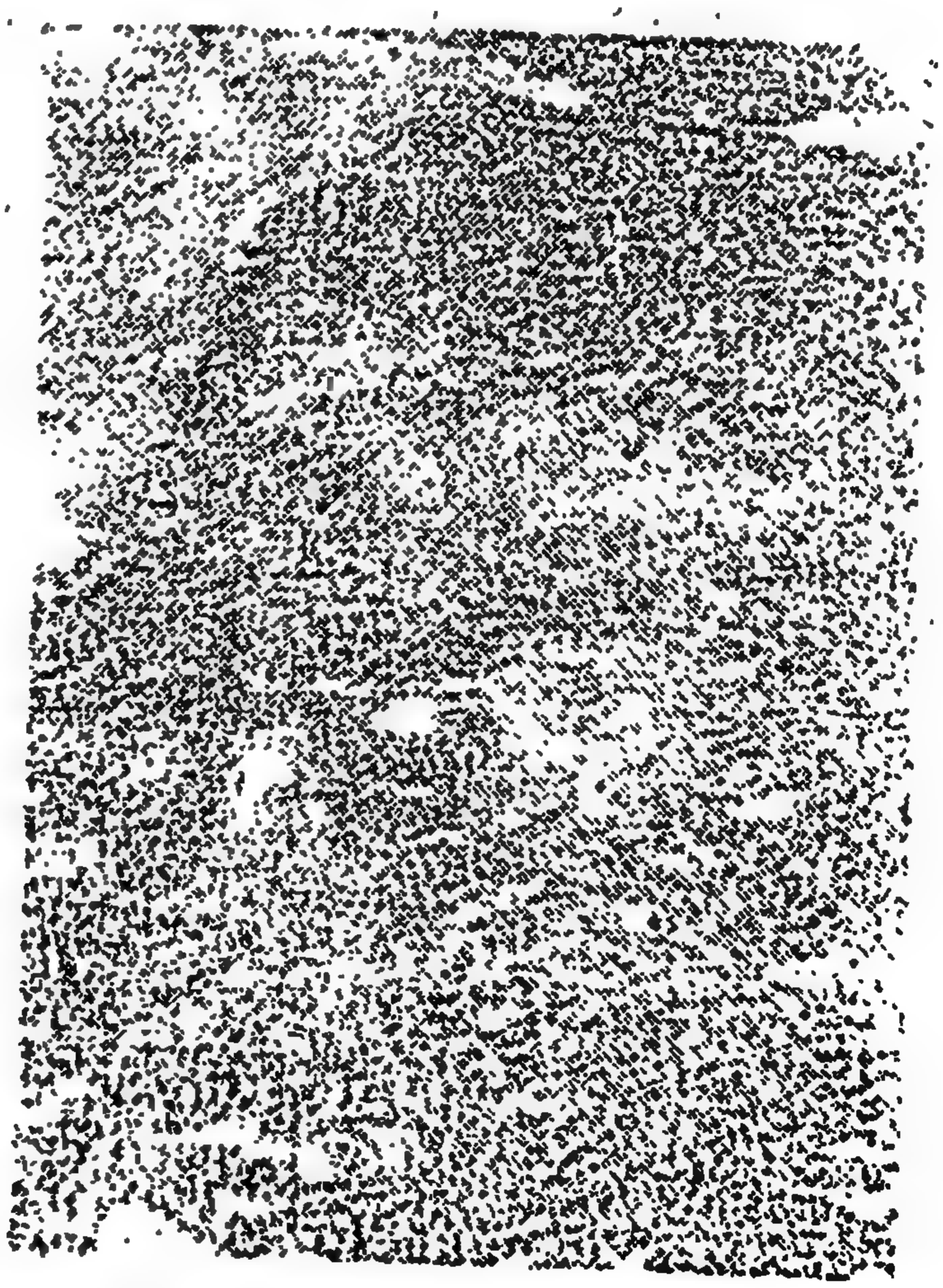


Fig. 84. Tiroidită cronică limfocitară (Hashimoto) — aspect microscopic.

Scanned with OKEN Scanner

citele pot fi în limite normale sau uşor crescute. Scintigrama cu ^{131}I evidenţiază un contur neregulat al tiroidei cu zone de captare, hipocaptare şi lipsă de captare.

În faza de instalare a hipotiroidiei compensate TSH este crescut, RIC crescută, T_4 şi T_3 sînt în limite normale, evoluînd apoi spre valori scăzute cu accentuarea răspunsului TSH la testul cu TRH şi accentuarea tabloului clinic de hipotiroidie.

Tratamentul tiroiditei Hashimoto cu guşă mică sau mijlocie şi valori crescute ale TSH se face cu Na-L-tiroxină 0,1—0,2 mg/zi (tratament tireotropsupresiv), care reduce volumul guşii şi previne apariţia hipotiroidiei. Guşa cu un procent crescut de fibroză nu se micşorează ca volum după tratamentul cu tiroxină. Tratamentul de scurtă durată (4—6 săptămîni) cu prednisolon sau prednison în doză imunosupresivă (20—30 mg/zi) concomitent cu tratamentul tiroxinic este recomandat cînd apare o creştere rapidă a guşii.

Tratamentul chirurgical (tiroidectomia subtotală sau totală) este recomandat cînd guşa nu răspunde la tratamentul de supresie tireotropă sau există suspiciune de carcinom. După tiroidectomie tratamentul de substituţie cu Na-L-tiroxină trebuie făcut toată viaţa pentru a preveni instalarea tabloului clinic de mixedem.

În caz de asociere a tiroiditei Hashimoto cu hipertiroidia este indicată administrarea de antitiroidiene timp de 2—3 luni (carbimazol 30 mg/zi sau propiltiouracil 300 mg/zi). Tratamentul acestei forme de hipertiroidie cu ^{131}I sau prin tiroidectomie prezintă un mare risc de instalare a mixedemului.

2. Tiroidita cronică fibroasă (Riedl) este o afecţiune rar întîlnită în clinica de endocrinologie (circa în 1% dintre intervenţiile chirurgicale ale tiroidei). Etiologia este necunoscută. Incidenţa bolii apare maximă la 50 ani cu o predominanţă la femei.

Clinic se manifestă printr-o mărire lentă a tiroidei de consistenţă lemnoasă, cu fenomene de compresiune manifestate prin dispnee, disfagie, răguşeală, fără durere locală şi fără prinderea ganglionilor adiacenţi. Se poate asocia cu un proces de fibroză mediastinală, retroperitoneală, colangitică şi a orbitei. Invazia fibroasă poate induce hipotiroidie.

Anatomopatologic se evidenţiază un proces de fibroză proliferativă densă care cuprinde lobii simetric, depăşind capsula şi invadînd traheea, esofagul, musculatura şi vasele gîtului.

RIC ^{131}I poate fi normală sau scăzută, iar scintigrama prezintă arii reci care corespund invadării fibroase. Anticorpii tiroidieni sînt nedetectabili, rar uşor crescuţi.

Tratamentul cu Na-L-tiroxină nu are nici un efect favorabil asupra guşii. Se recomandă tiroidectomie subtotală pentru excluderea diagnosticului de carcinom şi pentru degajarea traheii şi esofagului.

CANCERUL TIROIDIAN

Aproape toate neoplasmele tiroidiene sînt de origine epitelială (carcinoame). Există trei categorii de carcinoame de origine foliculară: papilar, folicular şi anaplastic. A patra categorie de carcinom tiroidian este cel medular (parafolicular), care are la origine celulele parafoliculare.

Scanned with OKEN Scanner

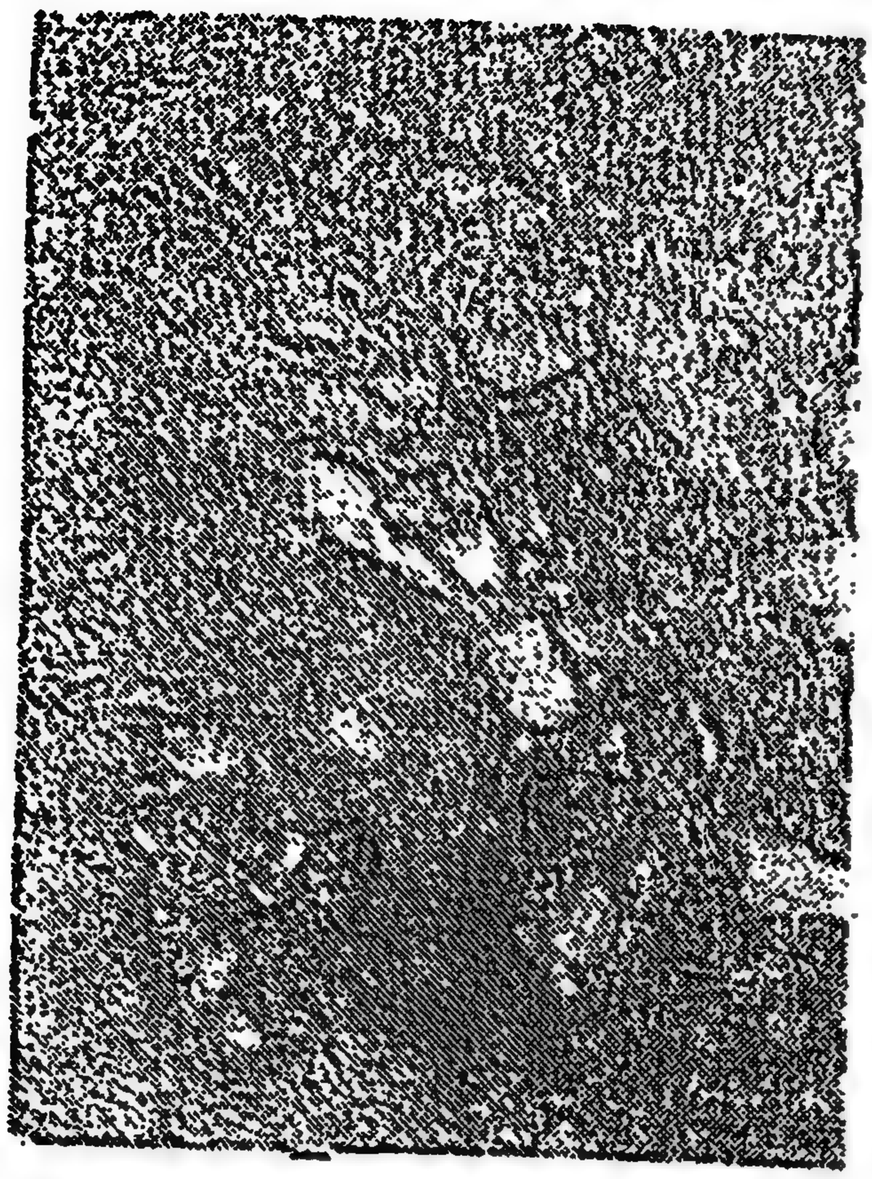


Fig. 85. Carcinom tiroidian papilar — aspect histologic.

1. Carcinomul papilar (fig. 85) este pur sau predominant papilar cu structură histologică, constituind 50% din carcinoamele tiroidei. Celulele epiteliale au dispoziţie papilară cu o tijă de ţesut conjunctiv. Aproximativ 50% din carcinoamele papilare conţin sferule din lame calcificate numite corpii psammoma şi pot fi identificaţi prin radiografia gîtului, ca mici puncte calcificate. Carcinomul papilar se întîlneşte la pacienţi sub 40 de ani şi este de trei ori mai frecvent la femei, gradul de malignitate crescînd cu vîrsta. Prezintă cea mai lentă creştere dintre toate carcinoamele, adesea rămînînd localizat la nivelul glandei tiroide mai mulţi ani. Metastazele apar de obicei la nivelul ganglionilor limfatici cervicali.

Clinic carcinomul papilar apare sub forma unui nodul vizibil şi palpabil, necaptant pe scintigrama tiroidiană.

2. Carcinomul folicular (fig. 86) poate fi pur sau predominant folicular ca structură histologică, formînd 25% dintre carcinoamele tiroidiene. Histologic ţesutul tiroidian pare normal, cu foliculi mai mici care conţin cantităţi mici de coloid, coloid ce invadează capsula sau vasele sangvine. Apare mai frecvent peste 40 ani cu o frecvenţă de trei ori

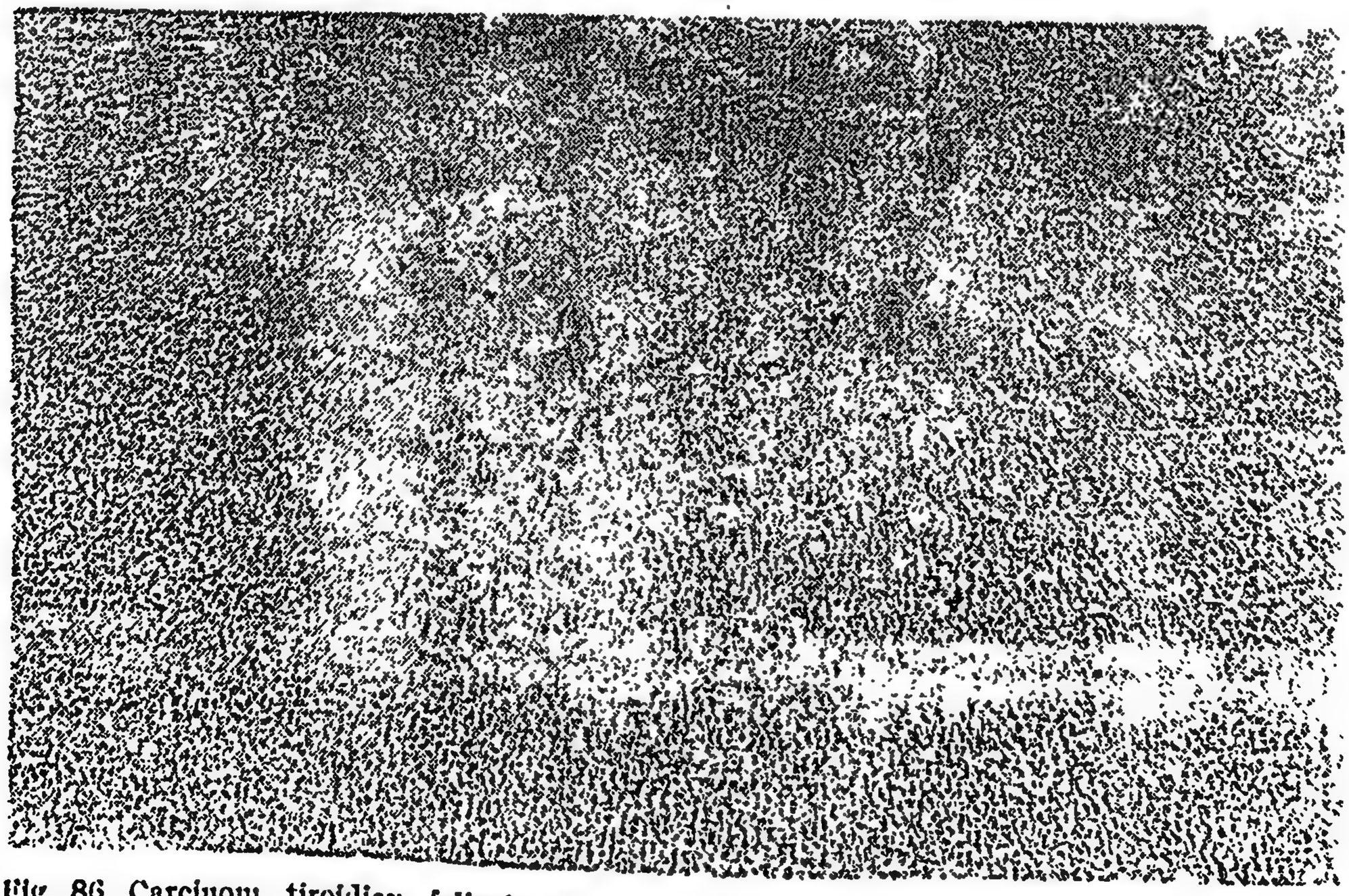


Fig. 86. Carcinom tiroidian folicular (nucleu, mitocondrii, reticul endoplasmatic, microvili) (22 000 x).

Scanned with OKEN Scanner

mai mare la femei. Metastazele apar la nivelul ganglionilor cervicali, al plămînilor, scheletului, ficatului și creierului, pe o perioadă de 10—20 ani de la apariția tumorii primare.

Clinic, la nivelul tiroidei apare sub forma unui singur nodul sau ca o masă de consistență fermă, uneori cuprinzînd întregul lob tiroidian. Carcinomul folicular poate uneori să acumuleze iod mai intens decît țesutul înconjurător, iar unele metastaze pot produce tirotoxicoza-T_3.

3. Carcinomul anaplastic. Histologic apare neîncapsulat, compus din celulele atipice cu numeroase mitoze, alungite, fuziforme sau sub formă de celule gigante multinucleate. Uneori celulele sînt mici, distinse cu greu de cele limfosarcomatoase. Uneori se pot observa arii de necroză și infiltrații cu polimorfonucleare. Alteori apare aspectul histologic de carcinom papilar sau folicular care precede transformarea anaplastică. Ca frecvență formează 10% din carcinoamele tiroidiene, predominînd la femei peste vîrsta de 50 ani.

Clinic apare sub forma unei mase de consistență dură, care crește rapid, invadînd structurile adiacente, producînd răgușeală, stridor inspirator, disfagie. Ganglionii limfatici sînt măriți, invadați. Invazia cuprinde treptat pielea, mușchii, nervi, vasele sangvine, laringele și esofagul. Pacientul sucombă la cîteva luni după ce diagnosticul a fost pus. De obicei carcinomul anaplastic nu acumulează iod și pacientul nu beneficiază de tratamentul cu ^{131}I.

Diagnostic. Carcinomul tiroidian sub forma unui nodul nu poate fi diferențiat clinic prin inspecție și palpare de un nodul benign (adenom). Din istoricul bolii obligatoriu trebuie să scoatem în evidență aplicarea în timpul copilăriei a unui tratament cu raze X în regiunea gîtului, care induce, în 75% din cazuri, apariția carcinomul tiroidian după 15—20 ani de la aplicare.

Nodulul unic ridică mai frecvent suspiciunea de carcinom tiroidian decît gușa plurinodulară. Nodulul tiroidian malign prezintă de obicei la palpare o consistență fermă lemnoasă sau calcară. Paralizia corzilor vocale manifestată clinic sub formă de răgușeală sugerează existența carcinomului.

Testele de laborator, ca radioiodocaptarea, dozarea T_4 și T_3 evidențiază valori normale în multe cazuri de carcinom tiroidian. Dozarea tiroglobulinei în sînge nu are mare valoare pentru diagnostic, deoarece valori crescute apar și în alte boli endocrine. Radiografia părții anterioare a gîtului poate evidenția în 50% din cazurile de carcinom papilar corpii psammoma. Scintigrama tiroidiană poate evidenția carcinomul tiroidian sub forma unui nodul necaptant (rece). Dar acest aspect poate să apară în adenomul benign degenerat în chist sau în nodulul coloid hipofuncțional. De obicei, carcinomul tiroidian diferențiat reține capacitatea de a capta iodul dar nu de a-l organifica.

Examenul ultrasonografic poate diferenția nodulul solid de chist, iar chistul mai mic de 4 cm în diametru foarte rar poate fi carcinom.

Cînd coloidul din chistul tiroidian se refacе repede după aspirația prin puncție se ridică suspiciunea existenței carcinomului.

Tratamentul de supresie tireotropă cu Na-L-tiroxină poate induce o micșorare de volum și în cazul unui nodul carcinomatos, fiind cunoscută dependența tireotropă în evoluția tumorii, primare și a metastazelor.

Scanned with OKEN Scanner

O mare valoare diagnostică înaintea intervenției chirurgicale o are diagnosticul histologic facilitat de biopsia de țesut tiroidian obținut prin puncția și aspirația cu ac fin, ghidat de ultrasonogramă. Aproximativ 5—10% dintre rezultatele acestei investigații pot fi fals pozitive sau fals negative.

Tratament. Atunci cînd diagnosticul a fost confirmat sau există suspiciunea prezenței cancerului tiroidian se recomandă indicația majoră inițială a tiroidectomiei subtotale sau totale cînd intraoperator se confirmă diagonsticul de cancer.

Tratamentul de supresie tireotropă cu Na-L-tiroxină, timp de 1—3 luni preoperator, este util prin reducerea masei tumorale, atrofia țesutului normal și a vascularizației; ușurează identificarea altor focare carcinomatoase. În timpul tiroidectomiei totale trebuie identificați cu grijă nervii recurenți și capsula posterioară pe care se găsesc glandele paratiroide. La pacienții cu diseminări metastatice, se recomandă o direcție modificată a gîtului pe care o poate executa numai un chirurg cu mare experiență.

În primele zile după operație se reintroduce tratamentul de supresie tireotropă cu Na-L-tiroxină în doză de 150—200 μg/zi, timp de 6 luni. Cu trei săptămîni înainte de administrarea ^{131}I se introduce tratament cu triiodotironină 75—100 μg/zi, timp de 1—2 săptămîni, apoi se întrerupe și acest tratament aproximativ 1—2 săptămîni, urmărindu-se creșterea TSH seric pînă la 50 μU/ml, cînd se administrează prima doză de ^{131}I. Înainte de administrarea dozei terapeutice, se administrează o doză trasoare de ^{131}I de 1 mCi. Cînd bănuim prezența metastazelor se administrează 2 mCi și se face scintigrama tiroidiană a întregului corp. Prima doză de ^{131}I este de 50 mCi, iar în cazul depistării metastazelor, de 100 mCi. Tratamentul de supresie tireotropă cu Na-L-tiroxină este reluat după 24 ore. Pacientul trebuie examinat la un interval de 3 luni pentru a se evidenția recidiva la nivelul bontului tiroidian sau ganglionilor adiacenți. În caz că nu s-a produs recidiva, se continuă tratamentul cu Na-L-tiroxină pînă la administrarea unei noi doze terapeutice de ^{131}I. Pentru o profilaxie cît mai sigură a recidivelor la nivelul bontului și metastazelor, tratamentul cu ^{131}I se repetă de două ori pe an în primii 3 ani apoi anual în următorii 5—6 ani. În această perioadă se poate urmări nivelul tiroglobulinei serice o dată la 3—6 luni, care crește cînd metastazele se reactivează.

Acest tratament a dus la vindecarea carcinomului tiroidian papilar și folicular chiar în unele cazuri cu metastaze osoase sau viscerale. În Institutul de Endocrinologie există cazuri în evidență vindecate de 20—25 ani. Acești pacienți trebuie să urmeze toată viața tratament de substituție și supresie tireotropă. Neglijarea tratamentului hormonal corect pe perioade mai lungi de timp (2—3 luni) actualizează tabloul clinic de mixedem primar iatrogen. În același timp scăderea eficienței, supresiei tireotrope induce frecvent recidiva evoluției carcinomului la nivelul bontului tiroidian sau al metastazelor ganglionare și la distanță.

Tentativa de tratament a carcinomului nediferențiat prin tiroidectomie cît mai largă, traheostomie și roentgenterapie locală a dus la ameliorarea temporară a stării pacientului, dar cu recidive și mai agresive și sfîrșit letal în cîteva luni prin suprimarea respirației.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

METABOLISMUL CALCIULUI ȘI CONTROLUL LUI ENDOCRIN

MARCELA PITIȘ

Ionul de calciu are deosebită importanță în organism. Este implicat în numeroase procese celulare și participă în variate funcții biologice. Calciul este un component esențial al membranelor plasmatice și se găsește în citosolii celulari. Este prezent în toate lichidele organismului: plasmă, lichid cefalorahidian, lichid interstițial, în variate secreții (ca cea intestinală). Intervine în transmisia impulsului nervos și eliberarea neurohormonilor, mediază efectele hormonale în activarea sistemelor enzimatice AMP-c-dependente, intervine în fosforilare oxidativă și utilizarea ATP-ului, în mecanismul contractil, în coagulabilitate, în formarea și resorbția osoasă etc.

În ultimii ani au fost introduse blocante ale intrării Ca în celulă în terapia unor afecțiuni cardiace: tulburări vasculare de tip spastic, aritmii, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut. Se sugerează că terapia crește fluxul coronarian, scade necesarul de O_2 cresc rezervele de ATP prin inhibiția utilizării. Terapia este încă în cercetare, existînd și unele rezerve în aplicarea ei.

Organismul adult normal de circa 70 kg conține aproximativ 1100 g calciu; la femei valoarea este mai mică, de circa 875 g. Din acest calciu 99% este extracelular — cea mai mare parte în matricea osoasă și structurile tari și numai 1,5 g în lichidele extracelulare —, iar 1% este intracelular. Bilanțul calciului este menținut de aportul alimentar, de excrețiile intestinale și renale, de procesele permanente de depunere și mobilizare osoasă. Un sistem integrativ endocrin, foarte specializat, menține homeostazia calciului, fosforului anorganic și magneziului la toate vertebratele. Acest mecanism este constituit din doi hormoni polipeptidici — parathormonul (PTH) și calcitonina (CT) — și un hormon sterolic — 1,25 $(OH)_2$-D_3.

Calciul ingerat provine din variate alimente, în special pîine albă, ouă, lapte și derivatele lui, legume verzi. Se estimează aportul de calciu la 1000 mg/zi, în perioadele de creștere necesarul fiind mai mare. Absorbția predominant la nivel duodenal este un proces activ și necesită o proteină de transport — CaBP — evidențiată în celulele mucoasei. Sinteza acestei proteine apare dependentă de prezența metabolitului activ

al vitaminei D_3, 1,25 $(OH)_2$-D_3, factor cu acțiune majoră în controlul absorbției intestinale de calciu. Absorbția intestinală a calciului este influențată de o varietate de factori unii cu rol stimulator ca: prezența acidului clorhidric, aminoacizilor, citratului, alții cu rol inhibitor ca: prezența fosfatului, fitatului sau acizilor oxalici din vegetale, a grăsimilor cu care formează complexe insolubile. Absorbția calciului este în funcție și de cantitatea din organism: este crescută în deficiența de calciu și redusă în exces.

Absorbția intestinală de calciu este parțială, din 1000 mg se absoarbe jumătate, din care 300 mg sînt secretate ulterior în lumenul intestinal, deci absorbția netă este de circa 100—200 mg/zi. Calciul absorbit trece în pool-ul extracelular și se echilibrează prin interschimb rapid cu calciul interschimbabil din țesuturile moi și osoase. Calciul ultrafiltrabil trece în capilarele glomerulare. Se filtrează aproximativ 8 g/zi, din care 98% este reabsorbit, 100—200 mg fiind eliminate în urină. Excreția renală de calciu reflectă două procese: concentrația plasmatică a calciului ultrafiltrabil și valoarea filtrării glomerulare. Reabsorbția calciului filtrat de-a lungul nefronului este similară celei de Na, adică 2/3 în tubul proximal, 20—25% în ansa lui Henlé și 10% în tubul distal, restul în cel colector. Se sugerează o corelație directă între reabsorbția de Na și de Ca; factorii care cresc reabsorbția proximală a Na cresc și reabsorbția proximală de Ca; invers factorii care scad. Astfel, factorii care cresc expansiunea volumului extracelular, ca ingestia sau infuzia de NaCl sau administrarea de mineraloregulatori, deprimă reabsorbția de Na, dar și de Ca; invers, factorii care contractă volumul extracelular ca restricția de NaCl, administrarea de thiazide, stimulează reabsorbția de Na și Ca.

PTH, CT, P anorganic care controlează metabolismul calciului apar cu acțiune independentă de modificarea indusă de Na, ceea ce sugerează acțiunea în zona distală a nefronului în care transportul de Na și Ca sînt disociate.

Concentrația serică a calciului este între 9—10,5 mg/dl sau după echivalentul greutății moleculare — 2,25—2,63 mmol/l (se înmulțesc mg/dl cu 0,2495 se obține mmol/l). Din aceste valori totale, 5,9—6,5 mg/dl sînt sub formă de Ca ionic, 0,5 mg/dl difuzibil — complexat și 3,4—4,7 mg/dl, legate de albumine.

In homeostazia calcică un rol important revine *țesutului osos* — depozit important de calciu; așa se explică și faptul că, independent de aportul de calciu, variațiile calcemiei sînt foarte reduse în organismul normal, numai de 0,3%. La nivelul țesutului osos sînt două procese permanente: primul este interschimbul ionic, izo- și heteroionic (Ca, Mg, Na, Fl, Cl, citrat), fără importanță pentru homeostazia calcică, întrucît nu afectează pool-ul extracelular al calciului; al doilea proces, de remaniere osoasă, de depunere și resorbție osoasă, influențează concentrația de Ca și P seric (este un proces dependent de activitatea celulelor osoase și este sub control hormonal).

In depunerea osoasă sînt două etape: sinteza de matrice și mineralizarea ei. Matricea este formată aproape exclusiv din colagen. Sinteza colagenului se produce în osteoblaste, celule de origine mezenchimală, derivate de proosteoblaste. Osteoblastele conțin vezicule cu hidrocarbonate și au valori mari de fosfatază alcalină. Sinteza de colagen include mai

Scanned with OKEN Scanner

multe trepte, inițial formare de procolagen urmată de hidroxilarea prolinei și lizinei conținute în colagen, procese care stabilizează structura colagenului și permit glucozidarea moleculei. Moleculele hidroxilate și glucozidate sînt ulterior transportate în aparatul Golgi, unde sînt asamblate și de unde sînt secretate. Se sugerează că osteoblastele, după un ciclu de sinteze, devin inactive și persistă ca osteocite sau osteoblaste în repaus. Formarea de os nou rezultă fie din reactivarea acestor celule, fie din diferențierea de noi osteoblaste din proosteoblaste.

În afara colagenului, matricea conține și alte proteine necolagene, unele sintetizate de osteoblaste, altele derivate din surse extracelulare, cu rol probabil în procesul mineralizării. Mineralizarea este un proces incomplet elucidat; se sugerează intervenția acestor proteine necolagene care ar avea capacitatea de a fixa calciul. Ele sînt de tipul fosfoproteinelor (osteonectina) sau de tipul celor care conțin acid gamma-carboxiglutamic (osteocalcina sau gla- proteina). Osteoblastele nu apar cu rol direct în inițierea mineralizării; posibil să intervină prin sinteza unor proteine necolagene, de tipul osteocalcinei, care reprezintă 25% din matricea osoasă necolagenă. Osteocalcina este prezentă în ser și poate fi dozată. Valoarea osteocalcinei din sînge sau BGP reflectă depunerea osoasă și corelează cu alți indici — hidroxiprolina urinară și fosfataza alcalină — în evaluarea turnover-ului osos, fiind după autori, un marker mai precis. Valorile gla- proteinei cresc semnificativ în procesele însoțite de creșterea depunerii osoase sau turnover osos redus.

Hormonii intervin în activitatea osteoblastelor la un nivel încă neprecizat, posibil în sinteza matricei. În mineralizare, acțiunea apare mai mult indirectă prin optimizarea raportului Ca/P, apreciat între 1,33—1,55, care permite precipitarea sărurilor de calciu. Unele observații sugerează totuși că metabolitele active ale vitaminei D ar putea interveni în sinteza proteinelor necolagene care fixează calciul. Inițial, calciul se depune sub formă amorfă și se diferențiază ulterior formînd cristale similare hidroxiapatitei. Se pot forma și alte tipuri de cristale ca cele de octocalciu (OCP), în care valoarea raportului este de 8,6.

Resorbția osoasă se produce prin activitatea osteoclastelor, celule multinucleate, bogate în lizozomi și hidroxilaze acide. Unele osteocite, bogate în lizozomi ar participa de asemeni la depolimerizarea matricei osoase, ceea ce ar sugera un grad de interconvertibilitate a celulelor osoase. Prin depolimerizarea matricei sînt eliberate mineralele. În mod normal procesele de depunere și resorbție osoasă sînt cuplate și explică modificările osoase din timpul vieții, creșterea masei în primele două decade ale vieții și descreșterea, începînd din a 3-a—a 4-a decadă. Remanierea cuplată ar fi sub controlul unor factori locali, sistemul endocrin intervenind numai în controlul homeostatic. Oricum, din cercetările făcute cu tehnici moderne, reducerea masei osoase cu vîrsta este datorată nu descreșterii, ci creșterii, formării și resorbției osoase, modificările osoase ale vîrstnicilor fiind considerate ca rezultatul creșterii turnoverului osos.

Controlul metabolismului osos este foarte complex, în afara hormonilor implicați în menținerea homeostaziei calcice, în sinteza și resorbția osoasă, intervenind direct sau indirect și alți hormoni sau factori locali: hormonul de creștere, somatomedina, insulina, androgenii, corticosteroizii, concentrațiile serice ale Ca și P sau factorii locali ca PG, E_2.

Scanned with OKEN Scanner

Homeostazia calcică este menținută de acțiunile independente și interdependente ale celor trei hormoni: paratiroidian, calcitonina si metaboliții hormonali dihidroxilați ai vitaminei D_3. Hormonii acționează la nivelul organelor implicate în menținerea bilanțului mineral, dar în general, și în distribuția calciului în organism.

HORMONUL PARATIROIDIAN

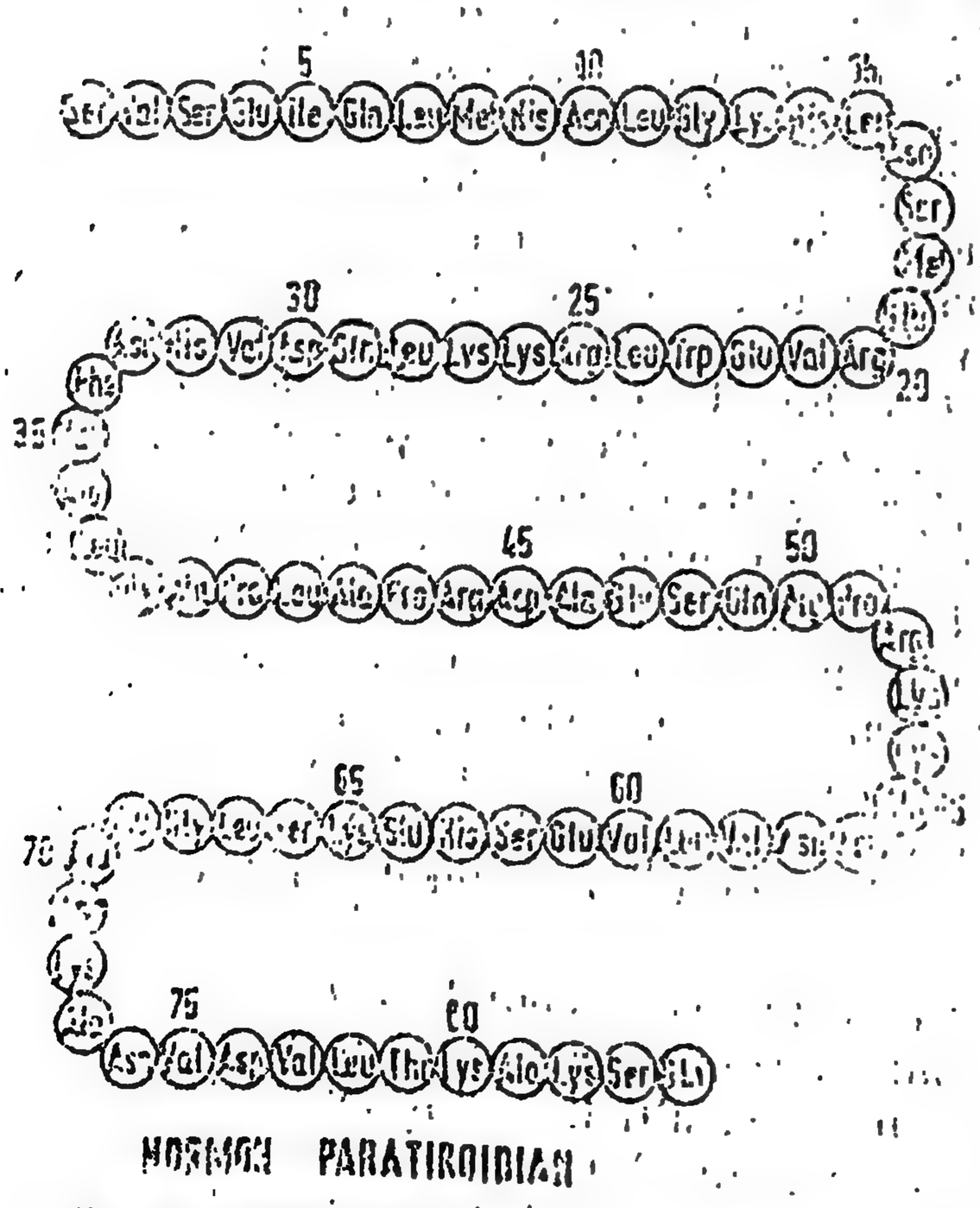
A fost considerat cel mai important factor de reglare.

Glandele paratiroidiene sînt variate ca număr, între 2—6 în funcție de specie; la om sînt 4 situate postero-lateral la nivelul celor doi poli ai lobilor tiroidieni, superiori și inferiori. Paratiroidele superioare derivă din a IV-a pungă branhială, cele inferioare — din a III-a, ca și timusul, și migrează cu acesta în zona inferioară.

Obișnuit topografia este respectată, dar se pot întîlni localizări aberante, în mediastinul anterior uneori asociate timusului, sau posterior. Localizările aberante sînt mai frecvente în cazul paratiroidelor supranumerare.

În structura paratiroidelor au fost descrise trei tipuri celulare principale, clare (waterclear) și oxifile din care sînt discutate mai mult două: celulele principale considerate ca activitate secretorie și celulele oxifile, cu funcție neelucidată; cresc cu vîrsta și au aspect de celule involutive.

Hormonul paratiroidian, numit mai recent de unii autori, parathyrin, este o polipeptidă lineară cu 84 aminoacizi. Provine dintr-un precursor cu 113 aminoacizi clivat în prohormon cu 90 aminoacizi la rîndul lui convertit în hormonul activ cu 84 a.a. Este eliberat în granulații secretorii sau sub formă liberă (fig. 87).



HORMON PARATIROIDIAN

Fig. 87. Structura hormonului paratiroidian.

Observații recente sugerează că o parte din hormon este degradată intracelular, fragmentele degradate fiind eliberate cu hormonul intact, Unele metabolite (1—34) amino-N-terminale sînt active; altele carboxi-C-terminale sînt biologic inactive. Metabolizarea hormonului se continuă la nivel hepatic și renal. Prezența în circulație a hormonului intact și a produselor de degradare explică neomogenitatea hormonului circulant și dificultățile de dozare și de apreciere a rezultatelor. În condiții normale, concentrația hormonului intact este foarte mică, circa 100 pg/ml

Scanned with OKEN Scanner

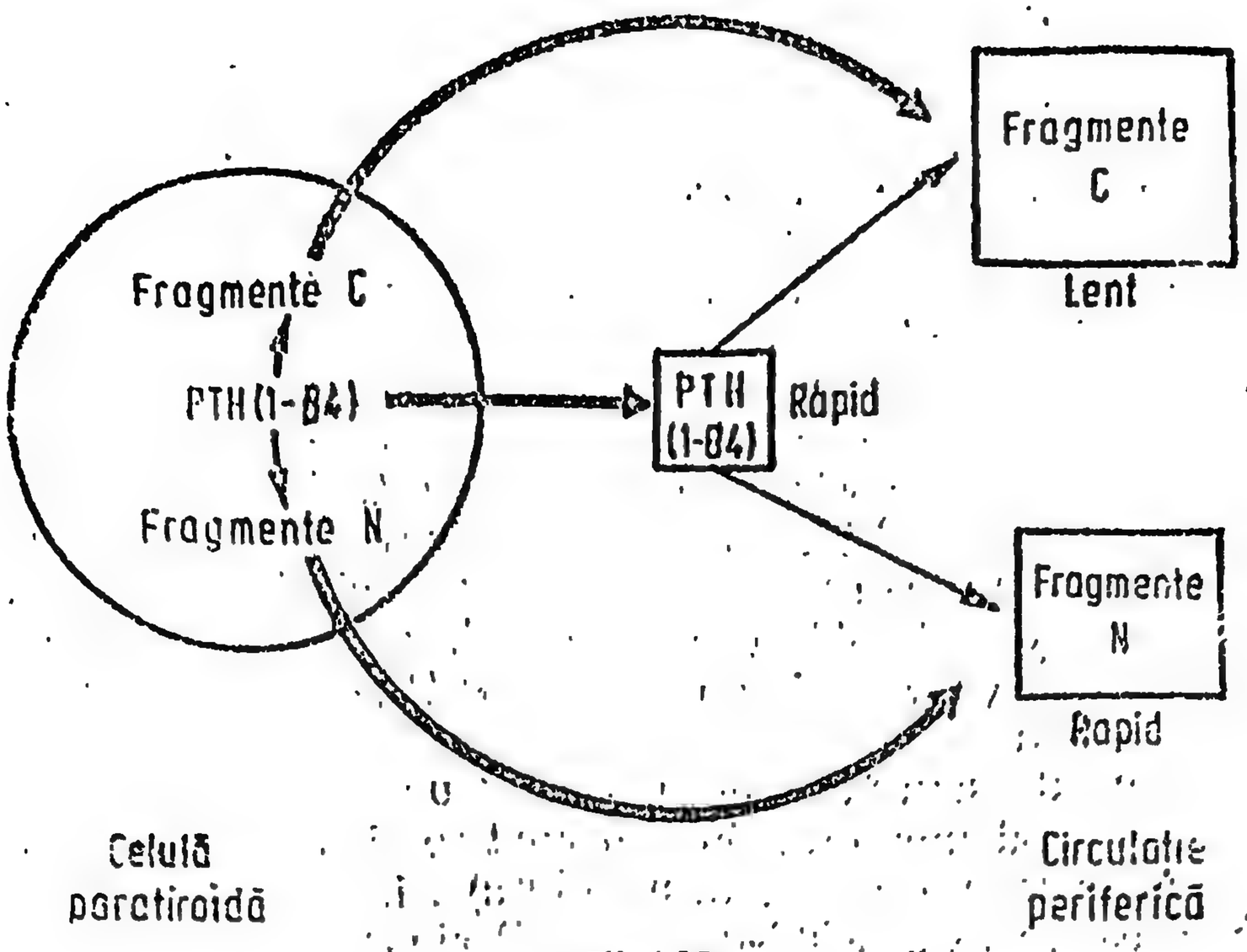


Fig. 88.

decelabilă în special în sîngele venos paratiroidian. Concentrația metaboliților este mai mare în special, a fragmentelor carboxi-terminale, care au și timpul de înjumătățire prelungit de 1—2 zile, spre deosebire de fragmentele amino-terminale active și hormonul intact cu timpul de înjumătățire de 2—10 min (fig. 88). Celulele paratiroidiene nu depozitează hormoni; la solicitări PTH este eliberat rapid în funcție de concentrația Ca ionic, iar necesarul este acoperit prin blocarea degradării și creșterea sintezei.

Hormonul paratiroidian corectează hipocalcemia prin cîteva acțiuni majore: conservă Ca prin stimularea reabsorbției tubulare de calciu și reducerea carenței de Ca crește calcemia prin stimularea osteoclastelor și mobilizarea Ca osos și prin acțiunea directă de stimulare a 1-α-hidroxilazei renale, necesară sintezei de 1,25 $(OH)_3$-D_3, metabolit important în creșterea absorbției intestinale de Ca. In stimularea 1-α-hidroxilazei, poate interveni și indirect prin hipofosfatemia indusă de creșterea fosfaturiei (fig. 89). Acțiunea renală apare dintre cele mai importante, PTH-ul crește reabsorbția tubulară de Ca și Mg și crește

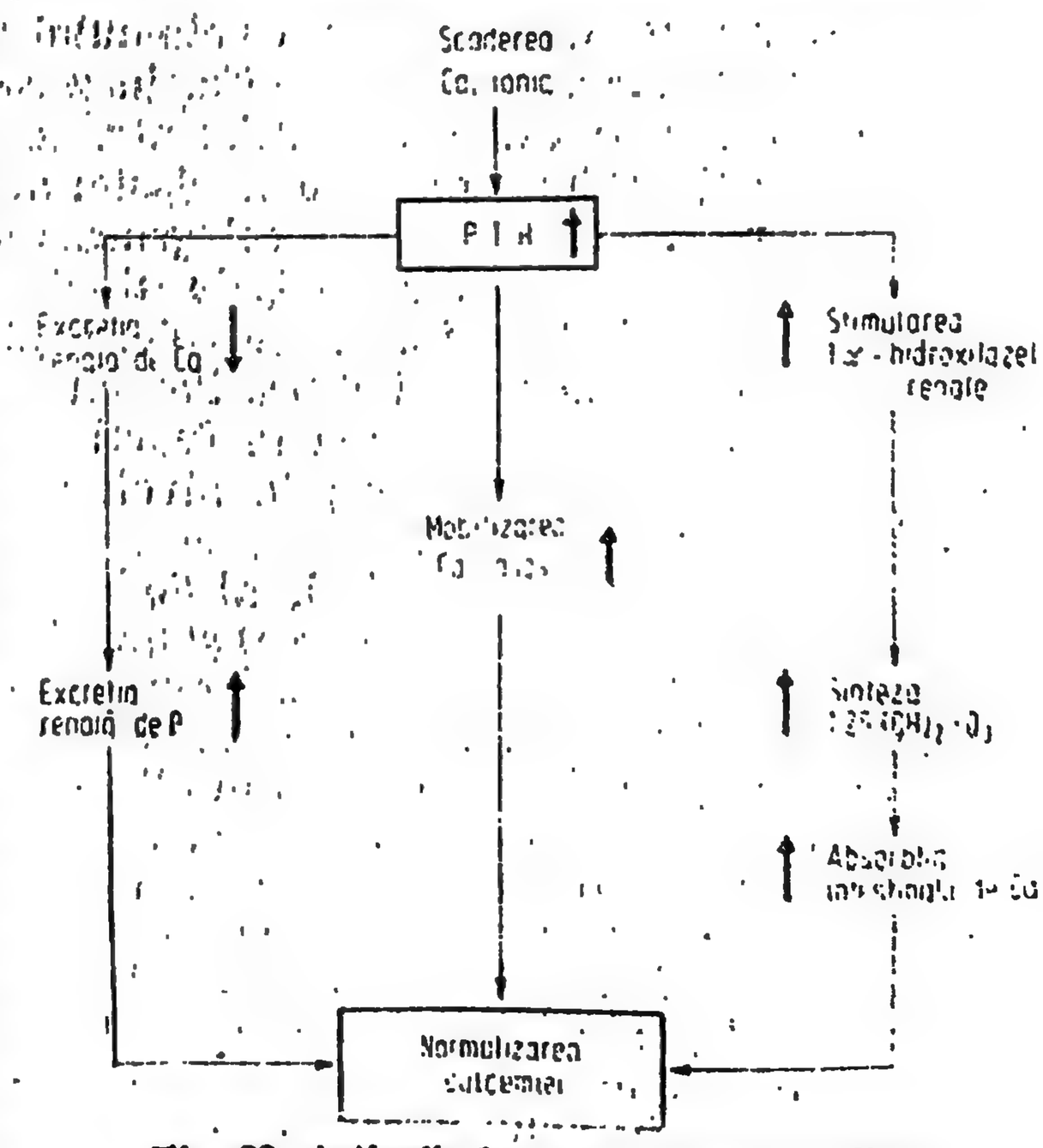


Fig. 89. Acțiunile hormonului paratiroidian.

excreția de fosfat și bicarbonat prin inhibiția reabsorbției lor în tubul proximal. Aceste ultime acțiuni renale au efecte indirecte asupra homeostaziei calciului extracelular; bicarbonaturia indusă produce acidoză și reduce capacitatea albuminei circulante de a lega Ca, deci menține concentrația Ca ionic extracelular, iar prin fosfaturie împiedică complexarea Ca ionic și previne hiperfosfatemia rezultată din mobilizarea osoasă. Asupra osului, acțiunea PTH-ului este de a stimula eliberarea mineralelor în lichidul extracelular prin efect direct asupra tuturor celulelor osoase, precursori, osteoblaste, osteoclaste; acțiunea este directă, celulele osoase, avînd receptori cu mare afinitate pentru PTH. Acțiunea asupra osului necesită prezența metabolitelor active ale vitaminei D cu acțiune permisivă. PTH de asemeni, prin acțiune directă sau indirectă (hipofosfatemică), stimulează activitatea 1-α-25OH-D_3-hidroxilazei renale necesare conversiunii 25OH-D_3 în metabolitul activ $1,25(OH)_2D_3$, cu rol major în absorbția intestinală de calciu.

Mecanismul de acțiune este parțial elucidat. PTH-ul se leagă de receptori specifici ai membranelor plasmatice și acționează asupra sistemelor enzimatice legate de aceste membrane, în special asupra adenilatciclazei, care convertește ATP-ul în AMP ciclic, mesagerul intracelular, prin care activează sistemele enzimatice AMP-c dependente și prin însăși mobilizarea Ca ionic necesar activării proteinkinazei C al doilea mesager fiind însuși Ca citosolic, care modulează acțiunile AMPc-ului. La nivel renal, PTH-ul crește excreția AMPc-ului urinar. Și alți hormoni ca adrenalina, glucagonul au efect similar, dar producția renală și excreția AMPc-ului urinar apar aproape în întregime datorată hormonului paratiroidian. Mecanismul la nivel osos este mai puțin clar. Unele observații clinice și experimentale au arătat o acțiune bifazică: în prima fază este stimulată și activitatea osteoblastică cu activare și acumulare de AMPc și proteinkinaze AMPc-dependente; de asemenea este stimulată fosfataza alcalină și creșterea volumului trabecular, precum și calcifierea — în funcție de aportul de Ca. În această fază timpurie sînt activate osteoclastele și osteocitele existente. În a doua fază de mai lungă durată sînt activate mai multe osteoclaste: morfologic numărul nucleilor cresc, biochimic, sînt eliberate colagenaze și sînt activate fosfatazele acide și enzimele lizozomale — de tipul proteinazelor. Prin activarea morfologică și biochimică se pierd atît matricea cît și mineralele din ariile afectate. Modificările bifazice pot fi în funcție de timp: timpurii și tardive, dar și în funcție de valorile fiziologice și farmacologice. Acțiunea complexă la nivel osos nu exclude și un mecanism de inducție enzimatică.

Vitamina D și metaboliții ei. Al doilea factor important în controlul homeostaziei calcice este *vitamina D și metaboliții ei*. Este acceptat în prezent că este un hormon sterolic și metabolismul, ca și mecanismul de acțiune, este similar hormonilor steroizi. Se sintetizează din colesterolul produs la nivel hepatic. Transportat prin bilă în intestin este convertit în 7-dehidrocolesterol — o provitamină sau mai bine zis un prohormon. Sub această formă este transportat în circulație și de aici, în tegumente, unde sub acțiunea razelor ultraviolete suferă o reacție fotochimică și este convertit în colcalciferol (CC) sau vitamina D_3. Spre deosebire de ergocalciferol, sterol biologic activ produs prin ultraviolete la plante, colcalciferolul, rezultat din acțiunea ultravioletelor, nu are activitate biologică, aceasta fiind cîștigată prin două hidroxilări succesive. Prima treaptă în activare este 25-hidroxilarea, predominantă la nivel hepatic. Această hidroxilare

Scanned with OKEN Scanner

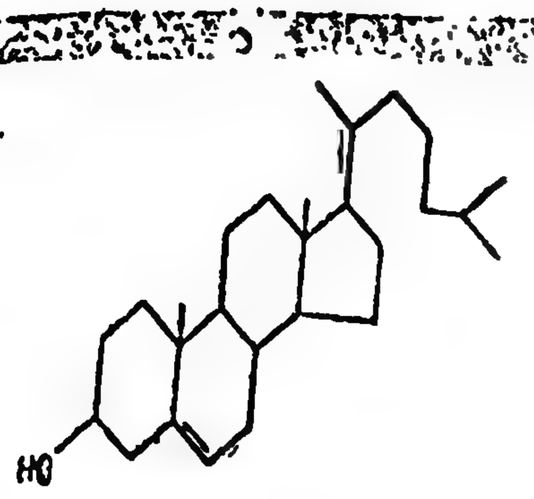


Fig. 90. Colesterol.

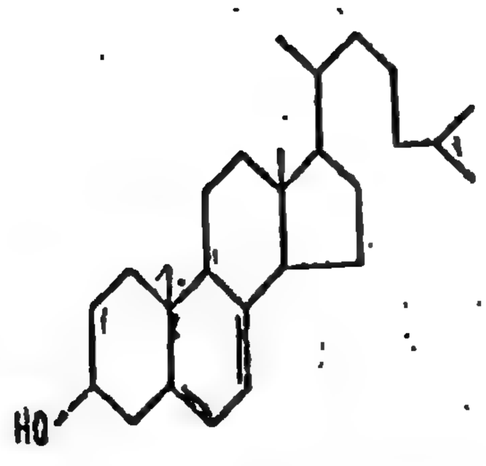


Fig. 91. 7-Dehidrocolesterol.

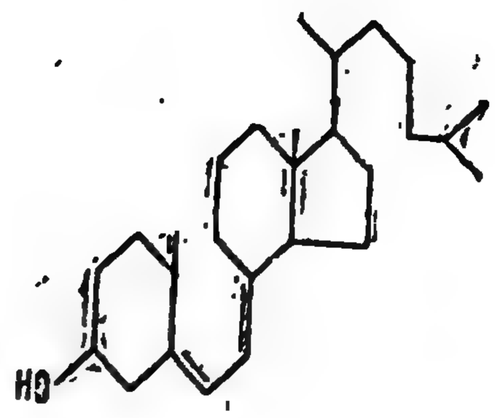


Fig. 92. Vitamina D_3 (colecalciferol).

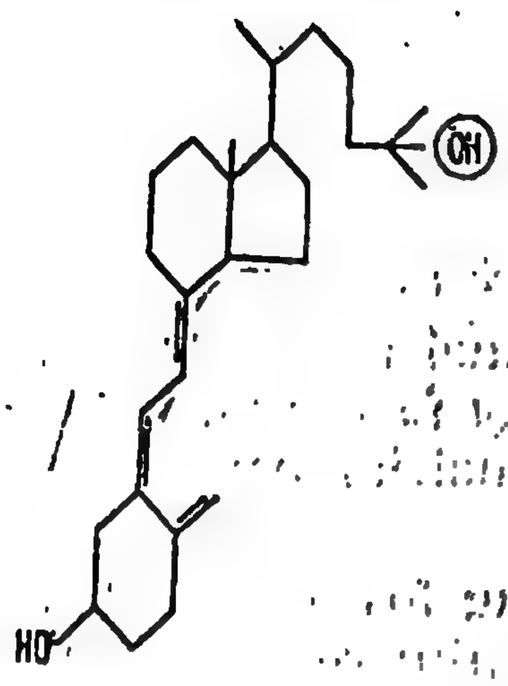


Fig. 93. 25-Hidroxicolecalciferol (25—HCC, 25 OH—D_3).

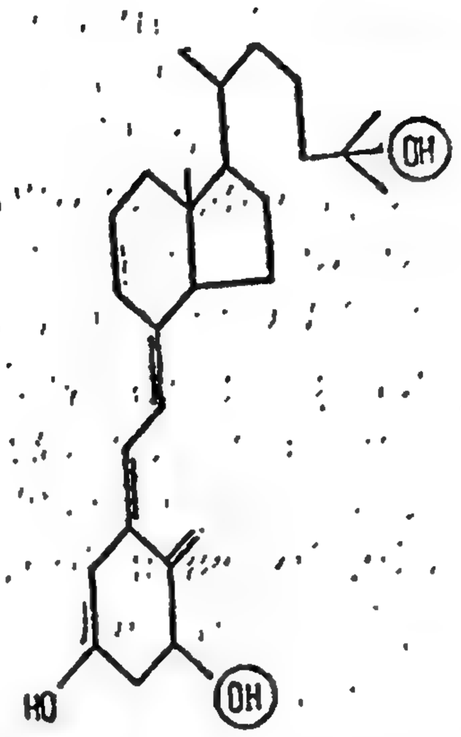


Fig.94. 1,25-Dihidroxicolecalciferol (1,25-HCC; 1,25$(OH)_2$—D_3).

este în funcţie de utilizarea substratului şi deci, poate prezenta variaţii sezoniere în funcţie de expunerea la soare şi de regimul alimentar: dozarea lui este un indicator al valorii precursorilor. Vitamina 25-hidroxilată are comparativ valori mai mari faţă de alţi metaboliţi ai vitaminei D_3, concentraţia fiind la normali de circa 30 ng/ml. Treapta următoare a bioactivării este 1-alfa-hidroxilarea, 25 OH—D_3, care se produce în mitocondriile celulelor tubulare renale, cu formarea de 1,25 $(OH)_2$—D_3. Spre deosebire de hidroxilarea hepatică, este o treaptă limitativă sub controlul hormonal şi biochimic (fig. 90—94).

Formarea metabolitului activ 1,25 $(OH)_2$—D_3 este în funcţie de concentraţia Ca şi P seric. Hipocalcemia ca şi hipofosfatemia sînt stimulii primari ai activării 1 alfa hidroxilazei, PTH este de asemeni activator al 1 α hidroxilazei, mediază probabil acţiunea hipocalcemiantă şi acţionează indirect prin hipofosfatemie. Adiţional există şi un feedback între valorile circulante ale 1,25 $(OH_2$—D_3 şi sinteza acestui metabolit. Efectul poate fi direct sau indirect prin supresarea secreţiei hormonului paratiroidian, probabil tot prin mecanism de feedback, paratiroidele avînd receptori specifici pentru metabolitul hormonal al vitaminei D_3. La indivizii normali valorile metabolitului activ 1,25 $(OH)_2$—D_3 sînt de 30 pg/ml, de 1000 ori mai mici faţă de valorile 25 OH—D_3. Metabolitul dihidroxilat apare a fi efectorul biologic major al vitaminei D_3, în special în absorbţia intestinală de Ca. Nu se exclude ca şi metabolitul monohidroxilat 25 OH D_3, prezent în cantităţi mari să aibe unele acţiuni proprii. Vitamina D_3 suferă şi alte hidroxilări: astfel, 24, 25 $(OH)_2$—D_3, care

Scanned with OKEN Scanner

apare ca o cale alternativă a hidroxilării. PTH stimulează 1 alfa-hidroxilaza, dar supresează 24-hidroxilaza. Rolul acestui metabolit este în discuţie, unii sugerează că, deşi considerat cu activitate biologică redusă, ar stimula specific sinteza osoasă, alţii îl consideră ca un produs de degradare al 25 OH D_3. Au mai fost identificaţi şi alţi metaboliţi dihidroxilaţi a căror activitate biologică este în cercetare: 25, 26 $(OH)_2$—D_3 şi trihidroxilaţi: 1 afla, 24, 25 $(OH)_3$—D_3, 1 alfa 25, 26 $(OH)_3$—D_3 şi alţii.

Sînt încă multe aspecte neelucidate privind rolul şi mecanismul de acţiune al metaboliţilor hidroxilaţi ai vitaminei D_3; astfel, receptorii 1,25 $(OH)_2$—D_3 au o distribuţie foarte largă; ei au fost identificaţi aproape în toate ţesuturile cu excepţia ficatului şi muşchilor scheletici, în oase, paratiroide, glanda pituitară, pancreas, placentă, deci, şi în afara organelor implicate direct în homeostazia calcică. După comportamentul fibroblaştilor din piele aceşti receptori cu largă răspîndire ar fi implicaţi în rezistenţa la vitamina D_3. Un alt aspect este al existenţei 1 alfa-hidroxilazei şi în afara mitocondriilor renale, în ţesutul osos, celule placentale, macrofage pulmonare, celule sarcoidale şi altele; rolul acestor 1 alfa-hidroxilaze extrarenale în homeostazia calcică nu este elucidat.

În ce priveşte rolul fiziologic al vitaminei D şi metaboliţilor respectivi este de a menţine concentraţia calciului şi fosfatului în limitele optime pentru mineralizarea osoasă. Acţiunea cea mai importantă este de stimularea absorbţiei intestinale de calciu.

In ce priveşte mecanismul de acţiune, au fost demonstraţi în celulele intestinale macromolecule receptorii aşa-numiţii receptori citosolici, complexele hormon receptori fiind ulterior transportate în zonele acceptorii nucleare, unde stimulează sinteza de proteine prin inducţie enzimatică. Se sugerează producţia cel puţin a unei proteine necesară transportului de calciu (CaBP). Este posibil ca, în afara sintezei proteinei de transport, vitamina D_3 şi metaboliţii activi să aibă şi alte acţiuni de tip hormonal.

PTH-ul, care acţionează pe receptorii de membrană activînd prin adenilatciclaza sinteza mesagerului intracelular AMPc, ar reprezenta un mecanism mai puţin specific, deoarece poate fi pus în acţiune şi de alţi factori cu acelaşi tip de receptor. Spre deosebire, metaboliţii hormonali ai vitaminei D_3 acţionează pe receptorii citoplasmatici complexele hormon-receptor migrînd ulterior în zone acceptorii nucleare. La aceasta se adaugă o distribuţie mai largă a receptorilor metaboliţilor hormonali ai vitaminei D_3. S-ar sugerea, în controlul homeostaziei calcice, atribuirea unui rol predominant metaboliţilor hormonali ai vitaminei D_3.

Osteomalacia şi rahitismul. Osteomalacia, osul moale, este datorită unui defect în mineralizarea osoasă; în timpul creşterii defectul interesează şi cartilajele epifizale şi termenul aplicat este de rahitism. Ambele afecţiuni se caracterizează prin creşterea valorilor totale de osteoid necalcificat din os. În osul normal, aproape toată matricea este calcificată; fragmente minuscule de osteoid necalcificat pot persista la marginea trabeculelor osoase unde se face depunerea osoasă. În osteomalacie, iniţial fragmentele necalcificate sînt discrete, dar suprafaţa lor este crescută faţă de normal. Se extind în timp cuprinzînd suprafeţe din ce în ce mai întinse. Decalcifierea este generalizată, pe acest fond putîndu-se întîlni zone de rarefacţie lineară, aşa numitele pseudofracturi semnalate în 1908 de Looser şi în 1930 de Milkman şi cunoscute sub numele ambilor autori. Spre deosebire de osteoporoză, demineralizarea coloanei este mai rar întîlnită, cazurile cu osteomalacii ale coloanei fiind cunoscute sub numele

Scanned with OKEN Scanner

de osteomalacii axiale. Prezența țesutului osteoid nu este suficientă pentru diagnostic, acesta putînd fi prezent și în alte afecțiuni cu formare exagerată de os ca boala Paget, hiperparatiroidism primar, tireotoxicoze. În osteomalacie este o combinație de formare accelerată de osteoid cu mineralizare defectuoasă ce poate fi pusă în evidență prin tehnica simplă a tetraciclinei.

La copii, creșterea encondrală a osului este de asemeni dificitară; nu se mineralizează normal matricea intercelulară dintre celulele cartilaginoase hipertrofice de la baza platoului epifizal. Conversiunea cartilajului în os nu se produce și apare rahitismul cu hipertrofia celulelor cartilaginoase și aspectul caracteristic afecțiunii.

Cauzele osteomalaciei și rahitismului sînt variate, dar toate duc în ultimă instanță la carența de vitamina D_3 și a metaboliților ei hormonali; astfel, sînt cauze alimentare, expunerea insuficientă la raze ultraviolete, defectele în sinteza metaboliților activi sau tulburările în sensibilitatea receptorilor. Se mai întîlnesc în unele condiții patologice: gastrectomii parțiale, atrezii congenitale ale tractului biliar sau ciroze congenitale, hepatite infecțioase sau pancreatite. Sînt frecvente după administrare fenilhidantoinei și după barbiturice; acestea stimulează sistemele enzimatice microzomale care măresc procesele catabolice, hidantoina inhibînd și absorbția intestinală de Ca; nu se exclude și un efect direct asupra mineralizării osoase.

La copii, fenomenele clinice și radiologice apar în primele 3—4 luni, dar studiile necropsice au arătat prezența leziunilor din luna a 2-a. Primele leziuni scheletice sînt cele craniene, craniosinostoza, deformația toracică în carenă, mătăniile costale, deformațiile costale, dentiția întîrziată, mai tîrziu apar și modificările oaselor lungi. La adult nu sînt deformații osoase și leziunile trebuie cercetate radiologic.

Diagnosticul se face prin investigarea mineralelor din sînge și urină, hipocalcemia și hipocalciuria, hipofosfatemia și hipofosfaturia sînt caracteristice, fosfataza alcalină este obișnuit crescută. În unele cazuri unde există reacție hiperparatiroidiană este prezentă și fosfaturia, deci o formă de rahitism fosfaturic. S-au descris mai multe forme de rahitism: forma clasică dependentă de vitamina D_3, o formă mai rară cu valorile 1,25 $(OH)_2$ crescute, în care se sugerează un defect de receptor (pseudorahitism) și o formă hipofosfatemică care poate fi ereditară, legată de cromozomul X sau sporadică.

Rahitismul și osteomalacia se caracterizează prin dubla deficiență de Ca și P și nu poate fi tratat decît cu vitamina D, care are acțiune nu numai asupra absorbției intestinale de Ca, dar și de P. Calciferolul se administrează în doze mai mari de circa 0,5—2,5 mg/zi, preferabil unul din metaboliții hidroxilați 1 α OH D_3 sau 1,25 (OH_2 D_3 în doze de 0,5—1 μg/zi. Răspunsul cel mai bun este în rahitismul vitamino-dependent; pentru rahitismele cu defect de receptori dozele sînt în general mai mari; forma hipofosfatemică nu răspunde la tratamentul obișnuit, este o formă refractară.

CALCITONINA

Rolul *calcitoninei* în controlul homeostaziei calcice este mai puțin clar. Istoria descoperirii acestui hormon a fost la început plină de contradicții. Existența hormonului a fost sugerată de Copp și colab. în 1961,

Scanned with OKEN Scanner

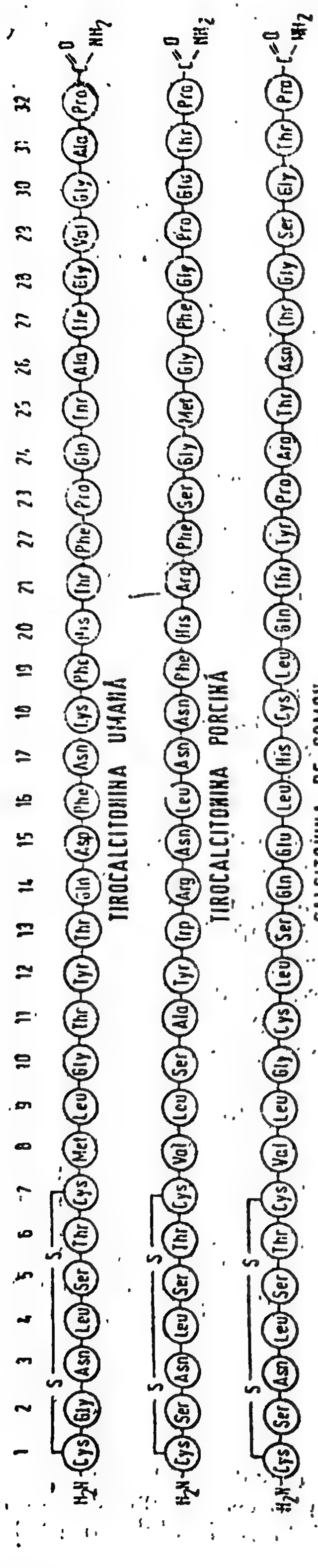


Fig. 95. Secvențele aminoacizilor calcitoninei umane, porcine și de somon.

cînd după perfuzia tiro-paratiroidiană cu soluții de calciu au obținut o hipocalcemie mai severă decît cea obținută prin ablația acestor organe. S-a sugerat că prin excesul de calciu s-a stimulat eliberarea unui hormon hipocalcemiant care ulterior a fost numit calcitonină. Autorii au sugerat originea paratiroidiană a hormonului. Aproximativ, în aceeași perioadă, Munson și colab. au arătat că distrugerea prin cauterizare a paratiroidelor determină o hipocalcemie mai severă față de extirparea chirurgicală tiro-paratiroidiană și au sugerat că tiroida eliberează un factor hipocalcemiant pe care l-au numit tirocalcitonină pentru a-l diferenția de calcitonina paratiroidiană a lui Copp. Ulterior s-a dovedit că este același hormon și s-a acceptat denumirea unică de calcitonină (CT). Mai tîrziu Foster, prin perfuzii izolate a stabilit originea tiroidiană a calcitoninei, secretată specific în celulele tiroidiene parafoliculare care au fost denumite celulele C. Celulele derivă filogenetic din creasta neurală, fiind de origine neuroectodermică și fac parte din sistemul APUD. La mamifere migrează și sînt încorporate difuz în glandele tiroide; la verterbratele inferioare migrează numai pînă în corpul ultim branhial. Calcitonina a fost izolată la 8 specii animale, a fost sintetizată la 5 specii, dar în terapie se utilizează numai 3 preparate care conțin secvențele de aminoacizi necesare terapiei: umană, porcină și de somon, ultima avînd o activitate de circa 40 ori mai mare față de celelalte. Independent de specie, calcitonina are structură similară (fig. 95), diferențele fiind în anumite secvențe ale aminoacizilor. Structura este reprezentată de un lanț de 32 aminoacizi, cu o punte disulfidică între 1 și 7. Cercetări recente sugerează existența unui precursor care conține și un al doilea hormon hipocalcemiant-katacalcina, cu efect direct, dar și de potențare a calcitoninei. Diferențele de specie între secvențe explică activitatea și durata de acțiune diferită a preparatelor în funcție probabil și de sensibilitatea receptorilor.

Calcitonina are o secreţie ciclică, maximum la amiază; secreţia scade după-amiază; valorile se menţin scăzute în timpul nopţii şi în primele ore ale dimineţii.

Acţiunile CT sînt încă neprecizate. Au fost cercetate la variate specii şi este posibil ca acţiunile să difere; astfel la peşti apare cu rol in adaptarea la mediu. Acţiunile hipocalcemică şi hipofosfatemică apar în interdependenţă cu ceilalţi doi factori de control ai homeostaziei calcice, de PTH şi metaboliţii hormonali ai vitaminei D_3. Iniţial s-a sugerat că este un hormon antagonist PTH-ului, dar corelaţiile apar mai mult indirecte prin intermediul calcemiei. La nivel osos nu este stabilit dacă acţionează direct sau indirect, opunîndu-se acţiunilor induse de PTH şi vitamina D_3. Acţiunea renală de inhibiţie a resorbţiei tubulare de Ca şi de creştere a clearence-ului de P, Na, K, Mg, nu este demonstrată la om, ci numai la unele specii.

Relaţiile cu vitamina D_3 sînt în cercetare; din observaţiile adunate apar că sînt de stimulare reciprocă: 1,25 $(OH)_2$—D_3 stimulează secreţia de CT şi CT stimulează activitatea 1 alfa-hidroxilazei necesară sintezei metabolitului hormonal. Este posibil ca aceste acţiuni de stimulare reciprocă să aibă importanţă în unele perioade fiziologice: de creştere, graviditate, lactaţie. Creşterea simultană a celor doi hormoni protejează scheletul şi dirijează acţiunea metabolitului vitaminic activ la nivel intestinal.

O direcţie nouă de cercetare va fi a corelaţiilor cu hormonii gastrointestinali şi pancreatici şi, în general, cu alte componente ale sistemului: APUD, cunoscîndu-se interdependenţa caracteristică acestui sistem în controlul homeostatic. Secreţia CT este stimulată de unii hormoni gastrointestinali: gastrină, enteroglucagon, CCK, iar CT inhibă secreţia gastrică, volumul, aciditatea liberă şi totală, secreţia de pepsină, secreţia pancreatică exo- şi endocrină. Unele acţiuni apar similare somatostatinei şi este posibil să fie mediate prin acest hormon. Relaţiile dintre CT şi somatostatin necesită a fi aprofundate. S-au mai semnalat acţiuni asupra pituitarei, în special asupra prolactinei şi unele acţiuni asupra sistemului nervos de tip analgezic. Oricum, cercetarea rolului calcitoninei în sistemul APUD poate va contribui la precizarea acţiunii acestui hormon.

O altă direcţie de cercetare este a raporturilor cu hormonii sexuali. Aceste raporturi au fost sugerate de faptul că secreţia CT scade cu vîrsta şi invers, procesele osteoporotice cresc cu vîrsta, mai ales, la femei după menopauză. Între hormonii sexuali cei mai cercetaţi au fost estrogenii, raporturile cu osteoporoza fiind în prezent unanim acceptate. Efectele estrogenilor asupra ţesutului osos sînt recunoscute, dar mecanismul de acţiune nu este elucidat. Nu s-au găsit receptori estrogeni la nivelul celulelor osoase şi ipoteza cea mai susţinută a fost acţiunea directă sau indirectă asupra transportului mineral. Într-o ipoteză emisă de noi încă din 1968 şi prezentată la Londra în 1969 la un simpozion asupra calcitoninei consideram că acţiunea hormonilor sexuali asupra ţesutului osos ar putea fi mediată de calcitonină. Ipoteza se baza pe observaţii experimentale făcute pe şobolani femele Wistar, intacte şi castrate, tratate sau nu cu estrogeni. Castrarea determina o scădere a activităţii celulelor C, pe cînd administrarea estrogenilor — proliferarea acestor celule. Observaţiile au fost confirmate după un număr de ani prin dozarea calciţoninei a cărei valori creşteau după administrarea hormonilor sexuali.

Importanţa calcitoninei în homeostazia calcică rămîne a mai fi stabilită, după unii rolul fiind limitat la ajustarea hipercalcemiei post-

Scanned with OKEN Scanner

prandiale. Nu s-au identificat sindroame hipo- şi hiperfuncţionale. Chiar secreţia excesivă din cancerul medular tiroidian nu se însoţeşte de hipocalcemii severe, explicate fie prin eliberarea unor precursori cu activitate biologică redusă, fie prin reacţie compensatorie paratiroidiană. S-a sugerat fără a fi confirmat un exces calcitoninic în unele cazuri de osteopetroză familială. De asemeni nu s-a confirmat ipoteza iniţială că excesul calcitoninic ar fi cauza pseudohipoparatiroidismului; acesta rămîne un defect de receptori. Calcitonina a găsit totuşi o aplicaţie clinică în tratamentul bolii Paget. Aplicarea în osteoporoze a dat rezultate neconcludente; una din cauzele probabile este neselecţionarea cazurilor. Osteoporozele au cauze şi mecanisme variate şi probabil numai unele beneficiază de acest tratament şi posibil să beneficieze numai cele cu turnover osos crescut, cum sînt osteoporozele de menopauză. Aceste osteoporoze considerate după interpretările mai vechi, ca datorate reducerii depunerii sau creşterii resorbţiei osoase după aplicarea criteriilor moderne, care includ şi dozarea BGP, se consideră ca un proces în care turnoverul osos este crescut. Prin cercetarea mai sistematică a turnoverului osos în osteoporoze probabil se vor selecţiona mai uşor cazurile care beneficiază de tratamentul calcitoninic.

PATOLOGIA PARATIROIDIANĂ

Controlul homeostaziei calcice este complex şi factorii de control acţionează şi interdependent, dar în condiţiile patologice această interdependenţă n-a fost sistematic cercetată şi patologia acestui metabolism continuă să fie grupată clinic în patologie paratiroidiană, vitaminică, calcitoninică. S-a menţionat pe scurt patologia corelată vitaminei D şi CT.

HIPERPARATIROIDISMUL

Incidenţa acestei patologii a fost revizuită în ultimele două decade, după introducerea sistematică a explorării metabolismului calcic cu metode automate. Incidenţa hipercalcemiei este mai mare decît cea bănuită şi parte din aceşti bolnavi au hiperparatiroidism simptomatic sau asimptomatic. Studiile au fost făcute, în special, în unele centre medicale din Suedia, USA, Anglia. Astfel, din statisticele suedeze hipercalcemia este prezentă la 6% din populaţie, din aceştia 3,6% avînd hiperparatiroidism primar. Şi din celelalte statistici reiese că hiperparatiroidismul nu este o raritate şi că în fiecare an se înscrie minimum un caz nou la 1000 locuitori. S-a arătat că incidenţa hipercalcemiei creşte cu vîrsta, în special după 60 ani. În afara hiperparatiroidismului primar, alte cauze majore ale hipercalcemiei sînt: neoplaziile maligne, în unele sugerîndu-se secreţia unui factor cu activitate „PTH-like", intoxicaţia cu vitamina D, în special după introducerea în terapie a analogiilor cu potenţă crescută de tipul 1,25 $(OH)_2$—D_3, a transplanturilor de rinichi datorate unor acţiuni combinate, persistenţa hiperparatiroidismului reactiv anterior transplantului la care se adaugă hipofosfatemia secundară tratamentului cu hidroxid de aluminiu. Alte cauze ale hipercalcemiei sînt: unele afecţiuni renale, sindromul consumatorilor de lapte şi alcaline (milk-alkali syndrome), hipertiroidismul, tratamentul cu thiazide, imobilizarea.

Formele de hiperparatiroidism au fost grupate în forme primare, secundare, terţiare, ultimele fiind forme secundare care au evoluat în forme independente.

Scanned with OKEN Scanner

Formele primare sînt datorate în 90% din cazuri unei tumori paratiroidiene, în 82% unui adenom simplu, unic, în 5% unor adenoame multiple, mai rar carcinomului (sub 3%). În restul de 10% este vorba de hiperplazie paratiroidiană, datorată unei tulburări în homeostazia calcică sau unei hiperplazii primare aparţinînd sau nu neoplaziilor endocrine multiple. Simptomatologia este variată, poate fi limitată la sindromul umoral sau complicată cu procese renale sau osoase. Sindromul umoral simptomatic sau asimptomatic traduce tulburările metabolice majore: hipercalcemia cu hipercalciuria, hiperfosfaturia, hipofosfatemia.

Fenomenele obişnuite sînt cele întîlnite în hipercalcemie: adinamie, fatigabilitate, tulburări gastro-intestinale (anorexie, dificultăţi în înghiţire, constipaţie), uneori ulcere duodenale, poliurie şi polidipsie, tulburări cardiace, ECG cu prelungirea intervalului Q—T, cefalee. În formele severe pot apărea stări confuzionale, uneori halucinatorii. Metastazele calcice sînt mai rare în hiperparatiroidism, mai frecvente în hipercalcemiile asociate hiperfosfatemiei ca în intoxicaţia cu vitamina D_3 sau milk-alkali syndrome; totuşi şi în hiperparatiroidism s-au semnalat keratopatii şi calcifieri pancreatice.

Complicaţiile renale sînt o consecinţă a hipercalcemiei, dar defectele de concentraţie apar mai mult corelate calciuriei şi nefrocalcinozei decît valorilor calciului seric. În nefrocalcinoză leziunile se dezvoltă în zona medulară cu concentraţia maximă de Ca; ulterior sînt interesate ramura ascendentă a tubului contort şi canalul colector. Iniţial calcificările sînt intracelulare şi intratubulare, celulele se calcifică şi se necrozează, precipitările de calciu obstruează lumenul tubular şi epiteliul de regenerare care apare în jurul precipitaţiilor determină calcifierile interstiţiale, în timp se produc îngroşarea şi calcifierea membranei bazale a tubilor proximali (fig. 96). Hidronefroza intrarenală datorată obstrucţiei lumenului tubular contribuie la azotemie înaintea evidenţierii histologice a leziunilor glomerulare. Infecţiile şi hipertensiunea (prezentă la 50% din bolnavii

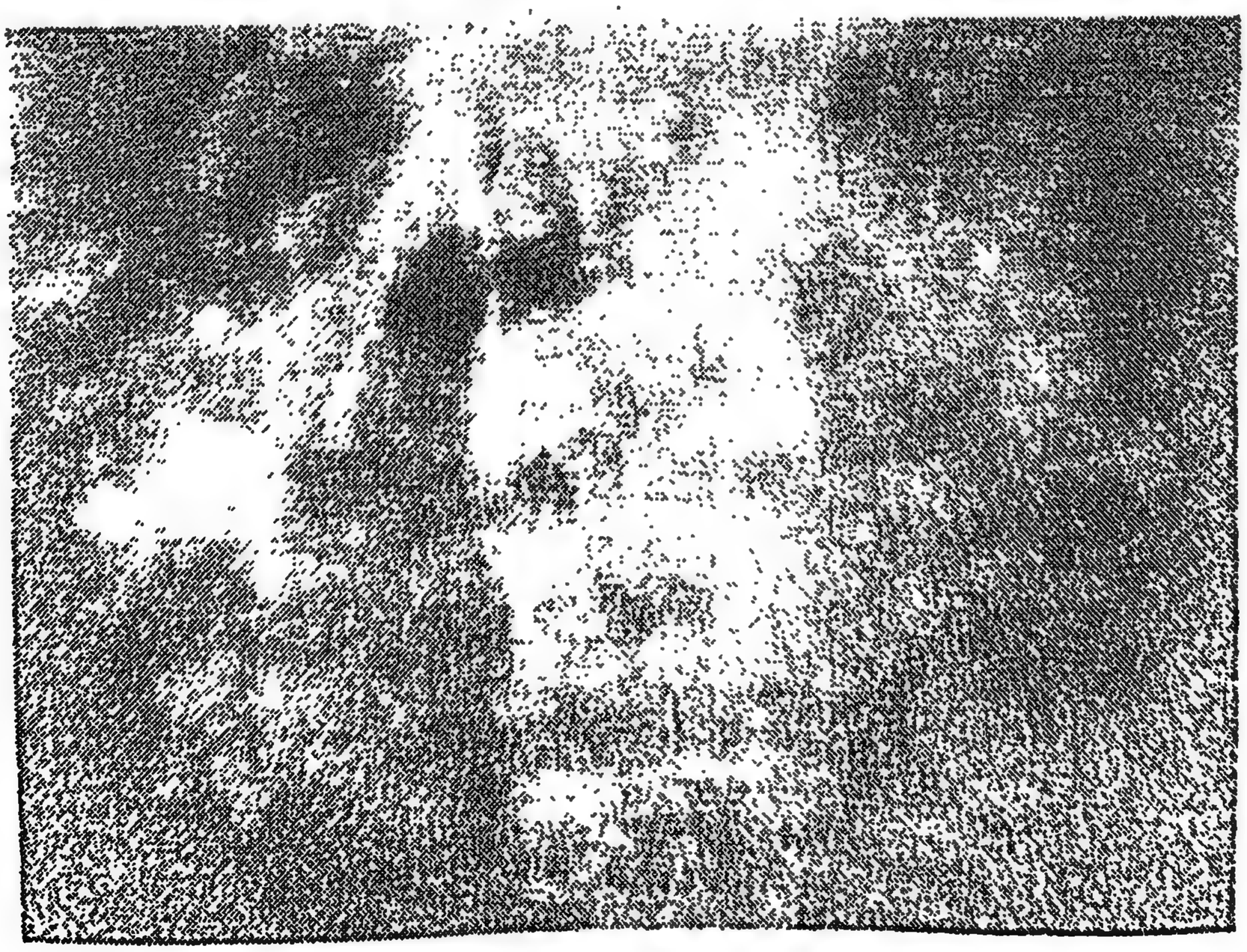


Fig. 96. Nefrocalcinoza bilaterală în boala Recklinghausen.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

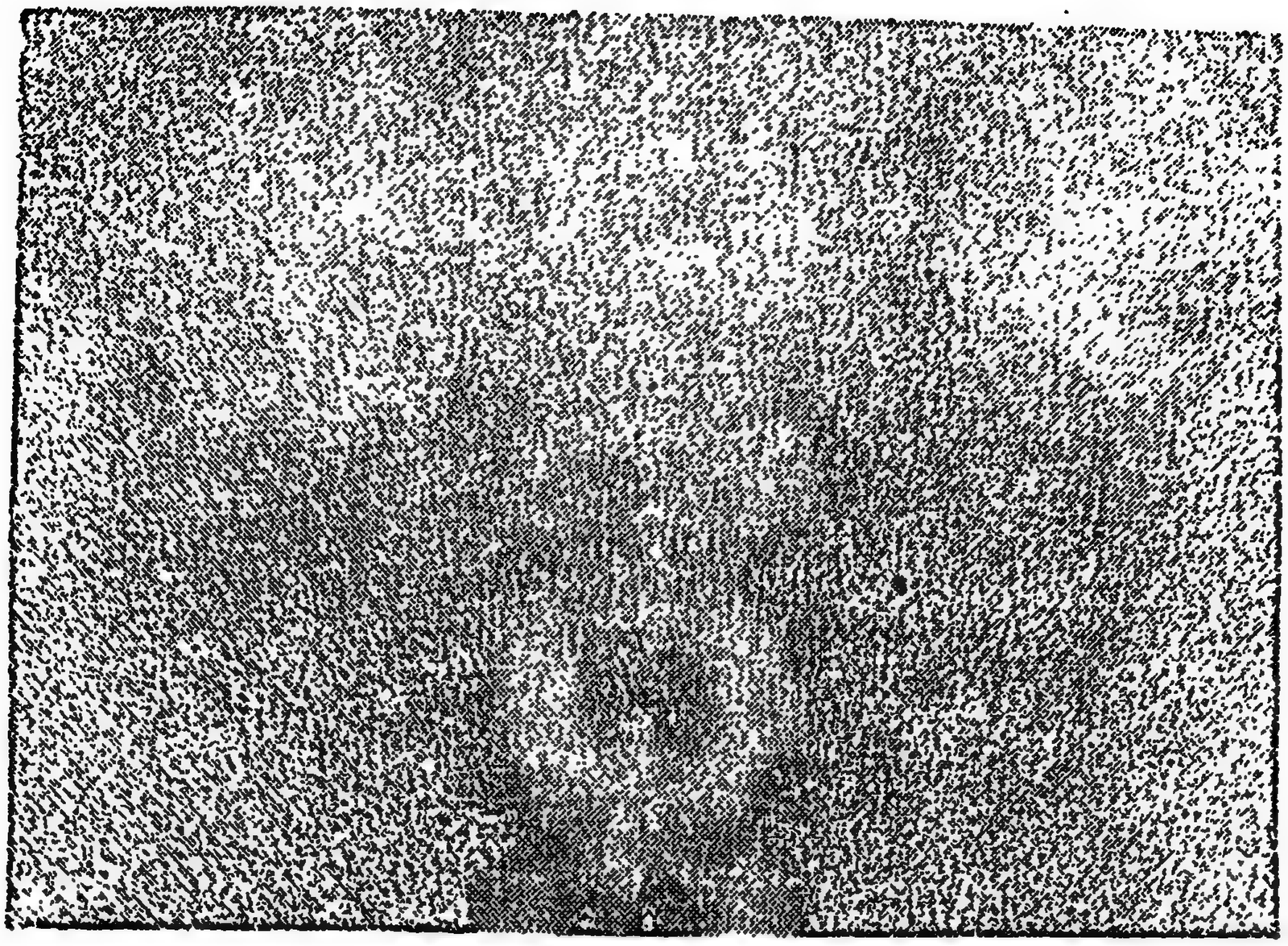


Fig. 97. Calculi coraliformi, bilaterali, în boala Recklinghausen.

cu nefrocalcinoză), complică leziunile şi rinichiul afectat arată semne evidente de pielonefrită şi nefroscleroză.

Litiaza renală, o altă complicaţie renală a hiperparatiroidismului, apare cu incidenţă mai mică faţă de statisticele anterioare. Hiperparatiroidismul este suspicionat în cazurile cu calculi mari, coraliformi, bilaterali şi recidivaţi (fig. 97). Structura calculilor obişnuit arată tipul de Ca oxalat sau Ca fosfat. Asociaţia nefrocalcinoză şi urolitiază este rară la acelaşi bolnav.

Leziunea osoasă caracteristică hiperparatiroidismului este osteita fibrochistică sau mai corect, după C. I. Parhon, osteoza fibrochistică, caracterizată prin demineralizarea severă datorată mai mult osteopeniei decît osteoporozei, prezenţa chisturilor, fracturilor, deformaţiilor osoase. Incidenţa leziunilor osoase majore este aparent mai mică, dar investigaţiile mai aprofundate: microradiografice, densimetrie spectrofotometrică, absorptiometrie fotonică, biopsie osoasă, arată că interesarea osoasă este o complicaţie obişnuită în hiperparatiroidism şi este datorată accelerării depunerii şi resorbţiei osoase, unui turnover osos crescut. Leziunile osoase variate ca şi evoluţia lor diferită sugerează reacţii individuale în funcţie de mecanismele compensatorii ale celorlalţi factori de control care intervin în homeostazia calcică, a calcitoninei şi vitaminei D_3; vitamina D_3, avînd rol permisiv în acţiunea PTH la nivel osos, s-au descris chiar cazuri în care leziunile osoase erau asociate celor din osteomalacie. În evoluţia obişnuită, între primele semne apar: resorbţia subperiostală la nivelul falangelor, dispariţia laminei dura, decalcifieri la nivelul calotei (tip sare-piper sau mîncat de molii). Leziunile caracteristice se întîlnesc la nivelul oaselor lungi şi sînt datorate chisturilor sau tumorilor brune, cu aspect radiologic similar. Aspecte asemănătoare pot apărea la nivelul mandibulei, coastelor, bazinului. Biopsiile osoase au evidenţiat în leziunile iniţiale aspecte lacunare, produse prin osteoliză osteocitică, înconjurate de zone de demineralizare şi invadarea medularei cu ţesut conjunctiv.

Tumorile brune sînt, formate, în special, de osteoclaste (osteclastome) (fig. 98—103).

Hiperparatiroidismul secundar poate fi produs de orice cauză care tulbură homeostazia calcică prin hipocalcemie persistentă. Explicaţia acestui proces nu este încă precizată. Obişnuit în reacţia compensatorie, la hipocalcemie secreţia PTH-ului creşte de 5—6 ori, ori unele reacţii compensatorii se însoţesc de hiperplazie paratiroidiană şi secreţia PTH-ului este de 50—100 ori mai mare. Reacţia hiperplazică sugerează un proces mai complex, fie asocierea unui factor trofic care determină proliferarea celulară, fie asocierea unei rezistenţe a receptorilor la PTH. Exemplul clasic de hiperplazie paratiroidiană este cel întîlnit în pseudohipoparatiroidism datorat unui defect al receptorului renal; posibil în aceeaşi categorie să se includă hiperparatiroidismul secundar din bolile renale, din transplantele renale sau cel asociat vitamino-rezistenţei D_3. Multe din aspectele hiperparatiroidismului secundar necesită a fi clarificate.

Fig. 98. Importante deformări ale scheletului, în boala Recklinghausen.

În forma hiperplazică persistenţa hipercalcemiei după corectarea cauzei care a produs hiperparatiroidismul secundar sugerează evoluţia

Fig. 99.
A — Aspect vătuit al craniului în boala Recklinghausen;
B — ameliorarea aspectului radiologic după îndepărtarea adenomului paratiroidian.

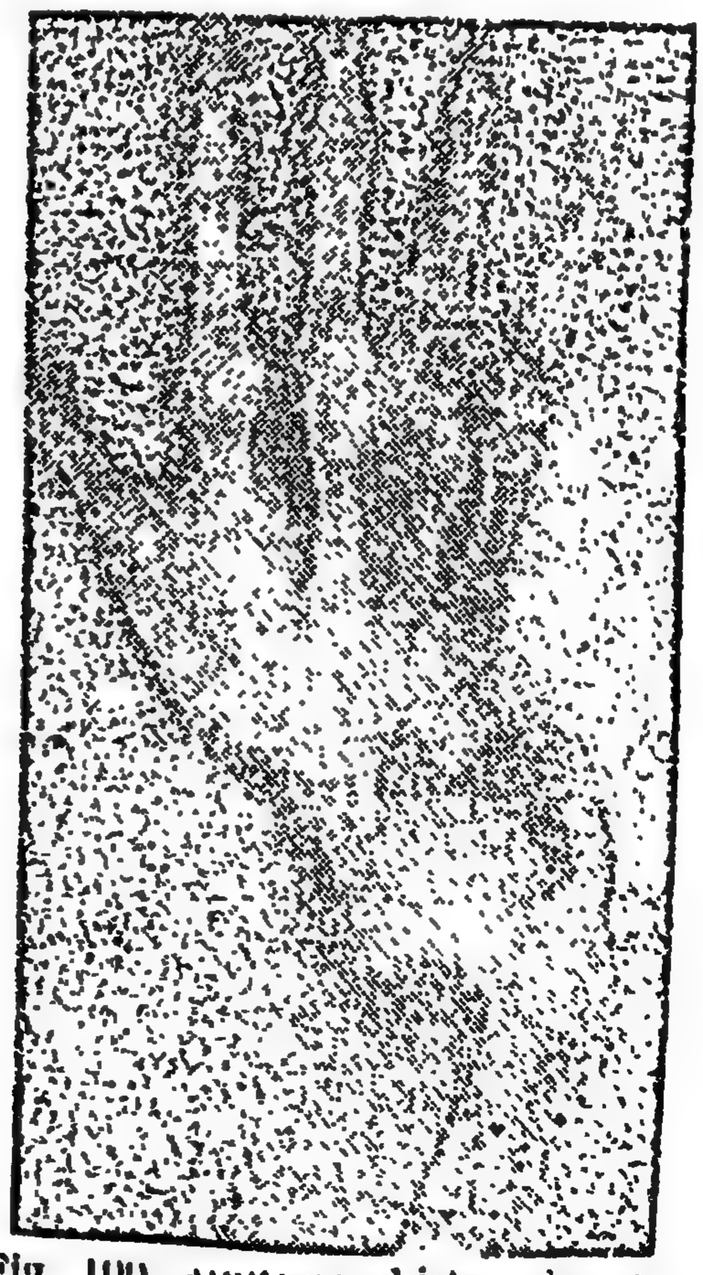


Fig. 100. Numeroase chisturi în oasele mîinii şi antebraţului cu deformări ale oaselor antebraţului.

Scanned with OKEN Scanner

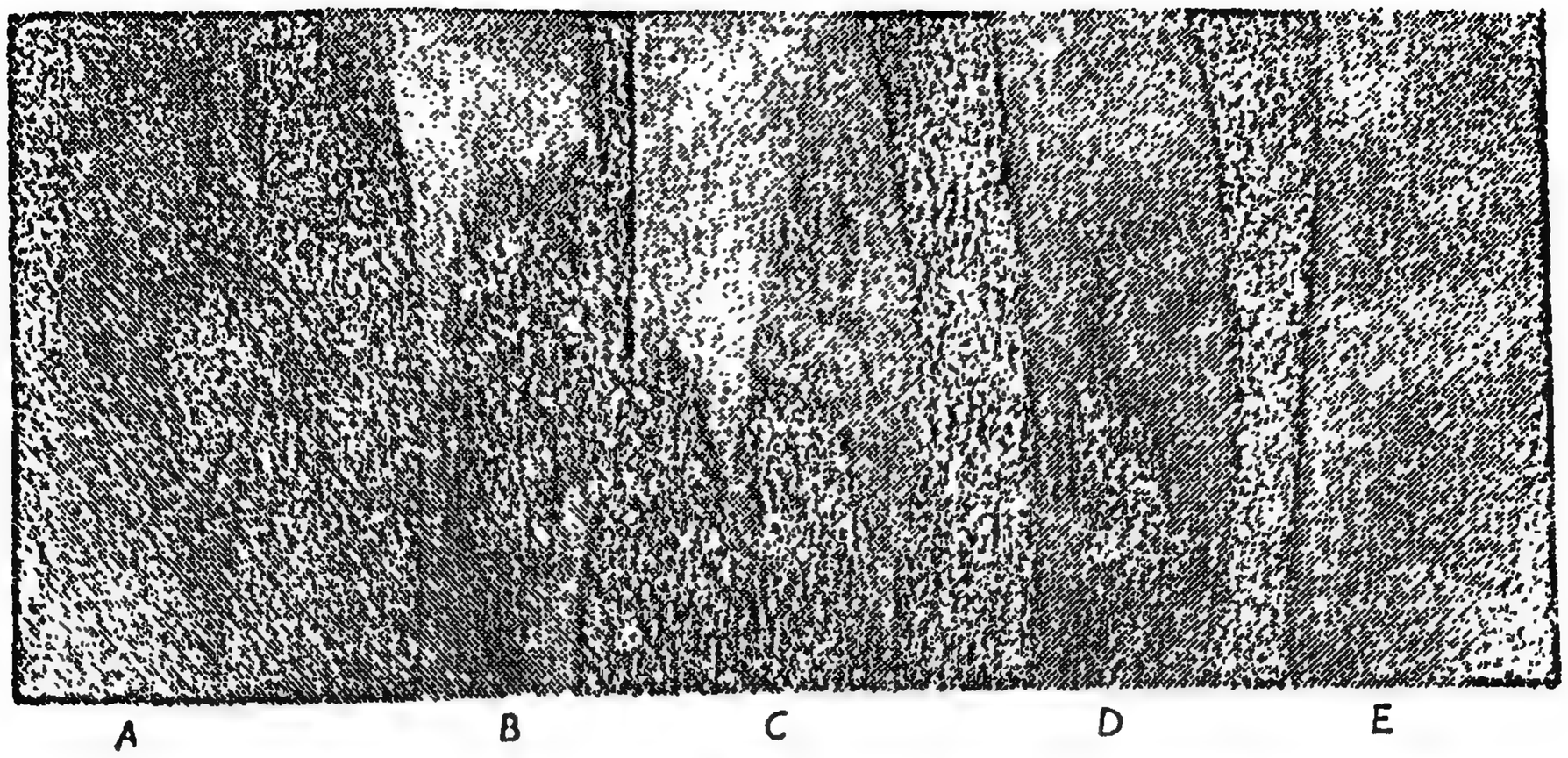


Fig. 101.

A — Imagine chistică în treimea mijlocie a humerusului drept; *B* — fractură spontană la nivelul chistului; *C* — calus după ablația adenomului paratiroidian; *D* și *E* — remanierea structurii osoase.

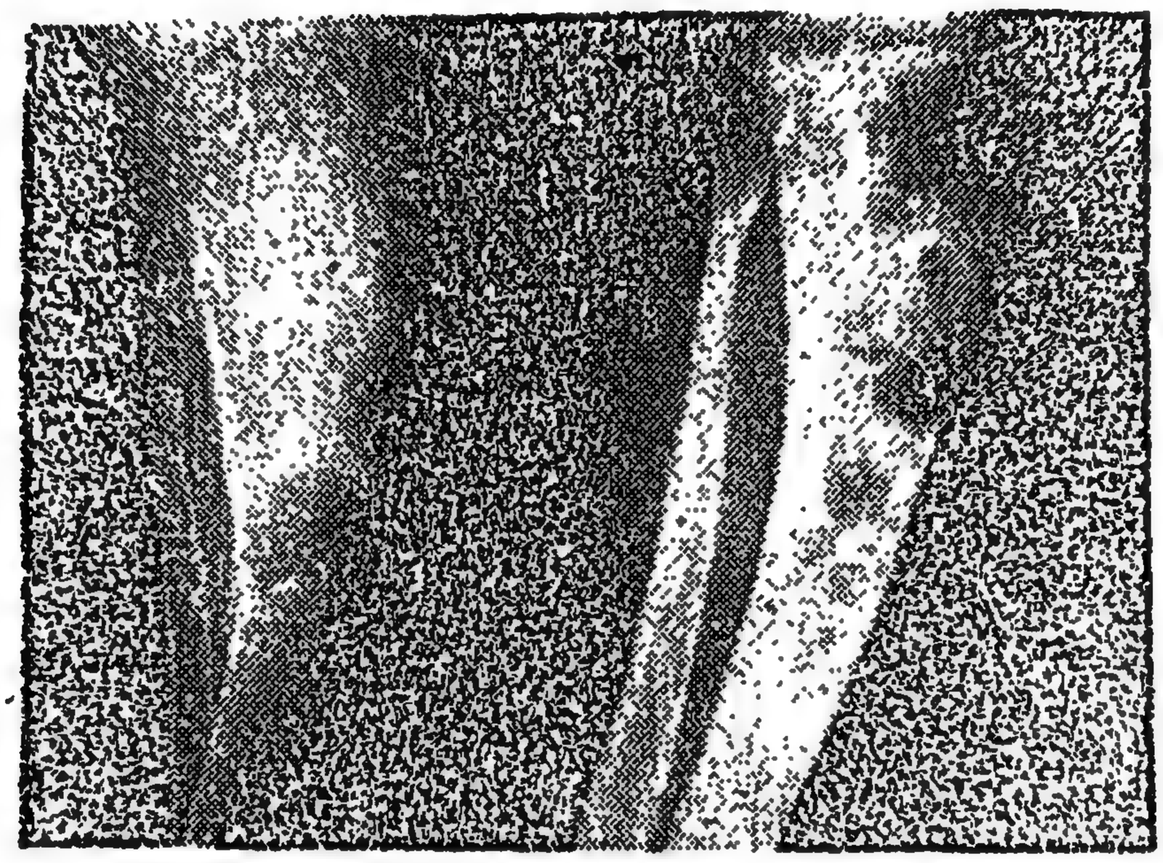


Fig. 102.

A — Atrofia oaselor gambei drepte în boala Recklinghausen; *B* — recalcificarea oaselor cu persistența imaginilor chistice, după ablația adenomului paratiroidian.

Fig. 103. Accentuate deformări ale oaselor bazinului în boala Recklinghausen.

Scanned with OKEN Scanner

hiperplaziei spre forma nodulară, adenomatoasă, independentă, numită *forma terţiară*, care va evolua similar formei primare.

Diagnosticul hiperparatiroidsmului se confirmă prin investigaţiile biochimice, hormonale, radiologice. Sîngele se recoltează á jeune, în condiţii de repaus, fără stază, pentru a evita hemoconcentraţia. Hipercalcemia din hiperparatiroidism nu este foarte crescută, ca în hipercalcemiile de alte origini, în 80% valorile fiind sub 11 mg/dl; în neconcordanţe se recomandă repetarea calcemiei. Hipercalciuria este de asemeni mai mică, deoarece PTH stimulează şi în aceste condiţii, cel puţin parţial, resorbţia tubulară de Ca. Hiperfosfaturia şi hipofosfatemia sînt de asemeni criterii de diagnostic, care se pot completa cu clearence-ul de P, dar acesta nu are valoare în prezenţa complicaţiilor renale. Investigările turnover-ului osos pot aprecia interesarea osoasă: fosfataza alcalină, hidroxiprolina urinară, BGP. Examenul radiologic este necesar pentru evidenţierea complicaţiilor renale, nefrocalcinozei şi litiazei renale, şi osoase, decalcifierile subperiostale, dispariţia laminei dura, modificările calotei, prezenţa chisturilor la nivelul oaselor lungi, bazinului etc. Dozarea PTH trebuie făcută în laboratoarele de specialitate, avînd în vedere neomogenitatea hormonului circulant, a dificultăţilor tehnice şi de interpretare. Se dozează hormonul intact şi fracţiunile N terminale. O metodă mai sigură este recoltarea prin cateter din sîngele venos tiroidian, cantitatea de hormon intact fiind mai mare. Prin recoltare selectivă se poate aprecia şi localizarea tumorii paratiroidiene. Din experienţa noastră pentru localizarea tumorii se mai poate utiliza tomografia computerizată şi ecografia.

In lipsa altor semne diagnosticul diferenţial al hipercalcemiei este uneori dificil; testul de supresie la corticosteroizi, cortizol sau analogi în doze echivalente — 40 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile este negativ în hiperparatiroidism.

Prezentăm cîteva criterii de diagnostic diferenţial în tabelul 20.

Tabelul 20

Criterii de diagnostic diferenţial

	Fosfor plasmatic	Fosfataza alcalină	Proteine plasmatice	Supresie la CS	Anomalii osoase
Hiper PT primar terţiar	↓	N↑	N	negativă	osteită fibrochistică (OF)
Milk-alkali-syndr.	↑	N	N	pozitivă	N
Intoxicaţie D3	N	N	N	—	N
Mielomatoză	N	N95%	gamma-globuline	pozitivă	leziuni de tip osteită fibrochistică
Sarcoidoză	N	N↑	gamma-globuline	pozitivă	osteită fibrochistică
Metastaze osteolitice	N	↑	N	pozitivă	leziuni litice

Tratamentul hiperparatiroidismului primar este numai chirurgical. Intervenţia trebuie făcută numai de specialişti care pot explora cu competenţă regiunea, mai ales, în cazurile cînd n-a fost posibilă localizarea preoperatorie. Este necesară identificarea structurii paratiroidiene intraoperator de către un patologist expert. În caz de adenom se extirpă formaţia tumorală; în caz de hiperplazie se extirpă 3 dintre paratiroide, a

Scanned with OKEN Scanner

4-a parţial după ce chirurgul s-a asigurat de o bună supleere vasculară. In caz de paratiroide cu aspect normal se explorează mediastinul anterior şi chiar posterior pentru eventualitatea unei paratiroide cu poziţie aberantă, chiar supranumerară.

Complicaţia cea mai severă a tratamentului chirurgical rămîne hipocalcemia care apare la 24—48 ore de la intervenţie. Este datorată foamei osoase de calciu şi reacţiei compensatorii ineficiente a ţesutului paratiroidian restant.

La bolnavii cu contraindicaţie operatorie, cel puţin temporar, se poate încerca tratament medical de echilibrare. Infuzia de Na poate ameliora hidratarea bolnavului şi creşterea filtrării glomerulare cu efect direct asupra creşterii clearence-ului de Ca. Dacă se adaugă diuretice de tipul furosemidei, excreţia de Ca poate ajunge la 1000 mg/zi dar trebuie acordată atenţie asupra pierderii şi altor electroliţi care trebuie înlocuiţi. Terapia cu fosfor este de asemeni utilizată, cunoscîndu-se că P scade calcemia; se administrează P 50 mmol/litru lichid în infuzie sau fosfor anorganic 0,5—3,5 oral. În prezenţa unei hipercalcemii tratamentul cu P are dezavantajul de a favoriza metastazele calcice, hipotensiunea şi insuficienţa renală acută. EDTA chelator al Ca este mai puţin utilizat; complexele Ca—EDTA pot determina leziuni severe renale. Sulfatul şi citratul au fost de asemeni utilizaţi, acţiunea lor fiind comparabilă cu a P anorganic, dar spre deosebire de P, acţiunea lor este în special asupra excreţiei renale de Ca. Sînt contraindicaţi la bolnavii cu leziuni renale; ca şi P favorizează metastazele calcice ectopice.

In hiperparatiroidism secundar trebuie tratată cauza care produce hipocalcemie şi întreţine hipersecreţia paratiroidiană. În formele hiperplazice, ca cele renale, chiar dacă după corectare prin transplant renal rezistenţa la PTH dispare, valori crescute ale PTH pot persista pînă la involuţia hiperplaziei paratiroidiene. Eventuala evoluţie spre forma terţiară, autonomă, se poate diagnostica prin testul la supresiune a PTH cu Ca.

HIPOPARATIROIDISMUL

Cauza obişnuită este chirurgicală. Deşi după ameliorările tehnice introduse în tiroidectomie incidenţa aparent a scăzut, rămîn cazurile cu tiroidectomie totală aplicate în neoplaziile tiroidiene, în tiroiditele cronice sau utilizarea radioiodului care menţin incidenţa crescută. Altă formă de hipoparatiroidism este cel idiopatic, care, de fapt, include forme variate, cel mai frecvent hipoplazii sugerate a fi de cauză autoimună, uneori asociată altor patologii endocrine autoimune, tiroiditei cronice, insuficienţei corticosuprarenale, anemiei pernicioase. Deseori, mai ales la copii, hipoparatiroidismul idiopatic este asociat moniliazei.

Simptomatologia hipoparatiroidismului este caracteristică: scăderea Ca ionic creşte excitabilitatea nervilor motori şi scade pragul receptorilor periferici senzoriali la excitaţie, efect antagonizat de Mg şi favorizat de K. Hipomagnezemia scade mult pragul, pe cînd hipokaliemia îl creşte. Dacă deficienţa este severă apare activitatea spontană care produce parestezii şi spasme ale muşchilor striaţi şi netezi. Rezultatul este sindromul complex al tetaniei, crize cu caracter major sau minor. Se caracterizează prin parestezii şi spasme, carpo-pedal, laringian cu stridor, spasme ale muşchilor respiratori şi mandibulari cu trismus, cianoză, imposibilitatea de a vorbi, bronhospasme sau spasme gastrice cu imaginea de clepsidră;

Scanned with OKEN Scanner

pot apărea și spasme minore localizate — blefarospasm sau spasme ale degetelor cu senzație de deget mort și altele. La copii pot apărea convulsii generalizate dificil de diagnosticat. Obișnuit, crizele sînt precedate de tulburări senzoriale, senzații de înțepături în extremități, limbă. Excitabilitatea poate fi pusă în evidență prin provocare; percuția facialului anterior urechii produce contracția unilaterală a mușchilor respectivi, limitată la buza superioară sau extinsă la aripa nasului cu contracția pleoapelor (semnul Chwostek); după Klotz răspunsul limitat este prezent la 30% din normocalcemici. Se mai pot produce spasme la ischemia indusă prin compresiune, timp de 3 minute, a pachetului neurovascular brahial, cu un garou sau aparatul de tensiune. Apare mîna de mamoș, cu flexiunea metacarpo-falangiană și degetul mare în abducție. Exercițiile fizice prelungite, traumele psihice pot de asemeni induce crize de tetanie. Crizele mai pot fi precipitate de alcaloza produsă prin hiperventilație sau prin pierderea valențelor acide datorate vărsăturilor; prin unii factori hipocalcemianți ca estrogenii, crizele de tetanie iau aspectul de crize catameniale.

O caracteristică a tetaniei, în afara hipocalcemiei, este creșterea fosfatemiei, obișnuit scăderea concomitentă a calcemiei și fosfatemiei nefiind însoțită de crize de tetanie (rahitism, osteomalacie, hipercalcitonism). Acest aspect ne-a preocupat și am urmărit, în afara fosfatemiei, și rolul altor factori în mecanismul acestor crize (de exemplu, rolul catecolaminelor). La bolnavii cercetați a fost indusă criza de tetanie printr-unul din procedeele clasice; în cazul nostru prin hiperpnee. În EEG au apărut modificările bioelectrice tipice; în cazurile noastre — descărcări sincrone bilaterale de unde theta-delta. După inducerea crizei de tetanie s-au administrat 2—3 mg propranolol hydrocloride intravenos. Crizele au apărut la 1—9 minute de la hiperpnee și au dispărut la 2—3 minute de la administrarea propranololului. EEG s-a normalizat; investigările biochimice n-au arătat normalizări privind valorile Ca; total și ionic, dar valorile fosfatemiei au fost reduse față de cele anterioare. Ameliorarea s-a menținut 10—15 minute după injectarea propranololului. Observațiile ar explica apariția crizelor de tetanie în condiții de stres și ar putea explica și sindromul hipocalcemic-hipoglicemic deseori menționat de Klotz, în aceste cazuri o verigă intermediară, poate obligatorie, fiind eliberarea catecolaminelor. Raporturile între catecolamine și fosfatemie nu sînt elucidate, dacă sînt directe sau indirecte prin calcemie.

În forma de tetanie cronică pot apărea tulburări trofice. În forma idiopatică scheletul, după observațiile lui Albright, poate fi dens, calota îngroșată, uneori cu creșterea presiunii intracraniene și edem papilar; pot fi prezente metastaze calcice la nivelul ganglionilor bazali sau cerebelului și calcificări vasculare intracerebrale (fig. 104). Leziunile metastatice au incidența crescută în pseudohipoparatiroidism unde există condițiile precipitării ectopice; rămîne însă neelucidată problema localizării acestor

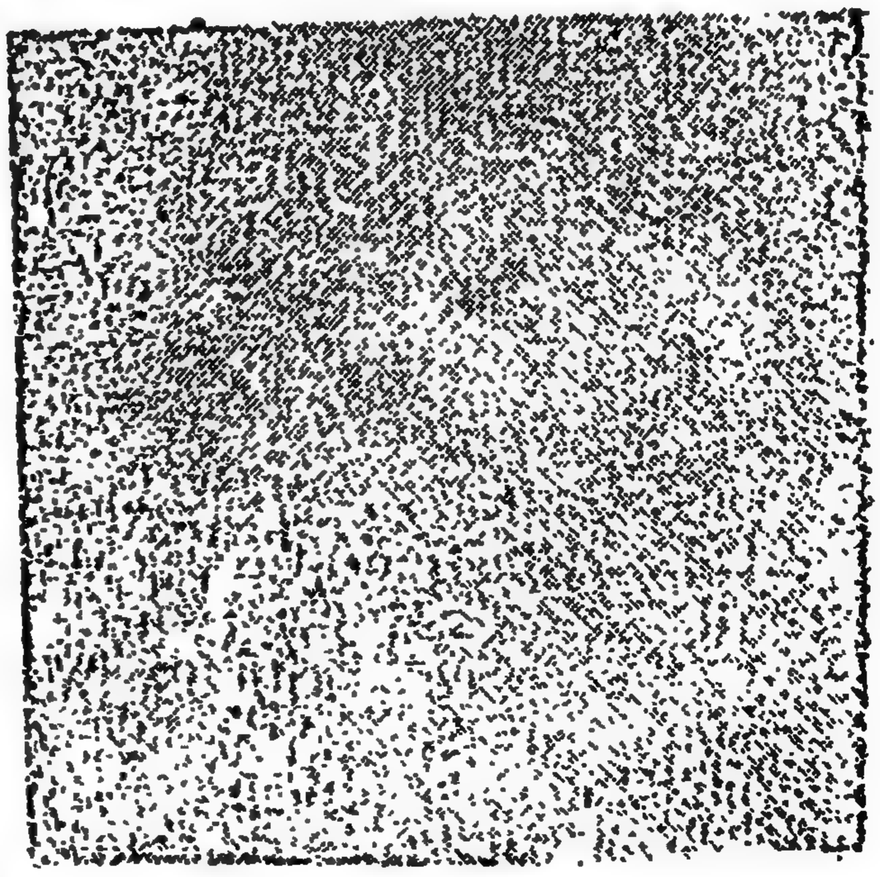


Fig. 104. Calcificări vasculare intracerebrale în tetania paratireoprivă congenitală.

Scanned with OKEN Scanner

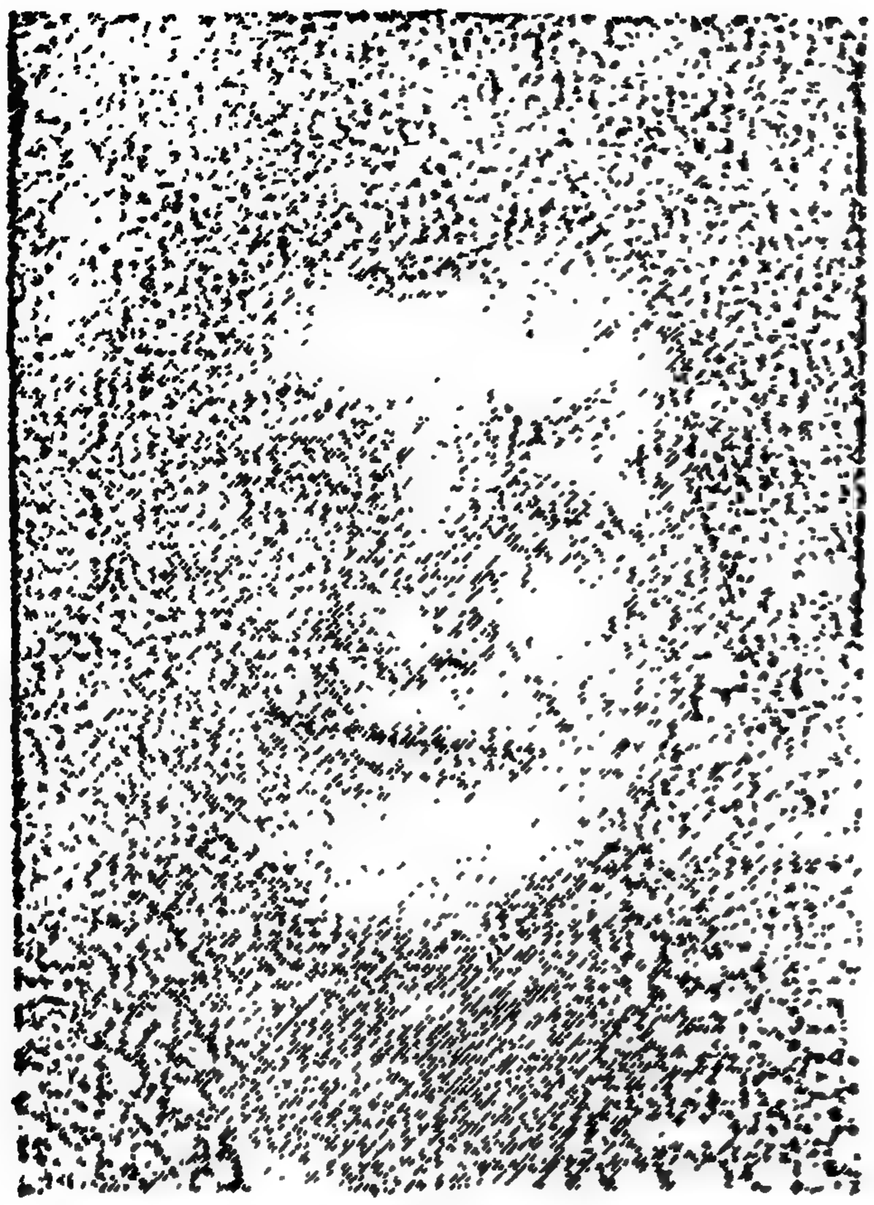


Fig. 105. „Surîs îaiot" în tetania paratireoprivă congenitală.

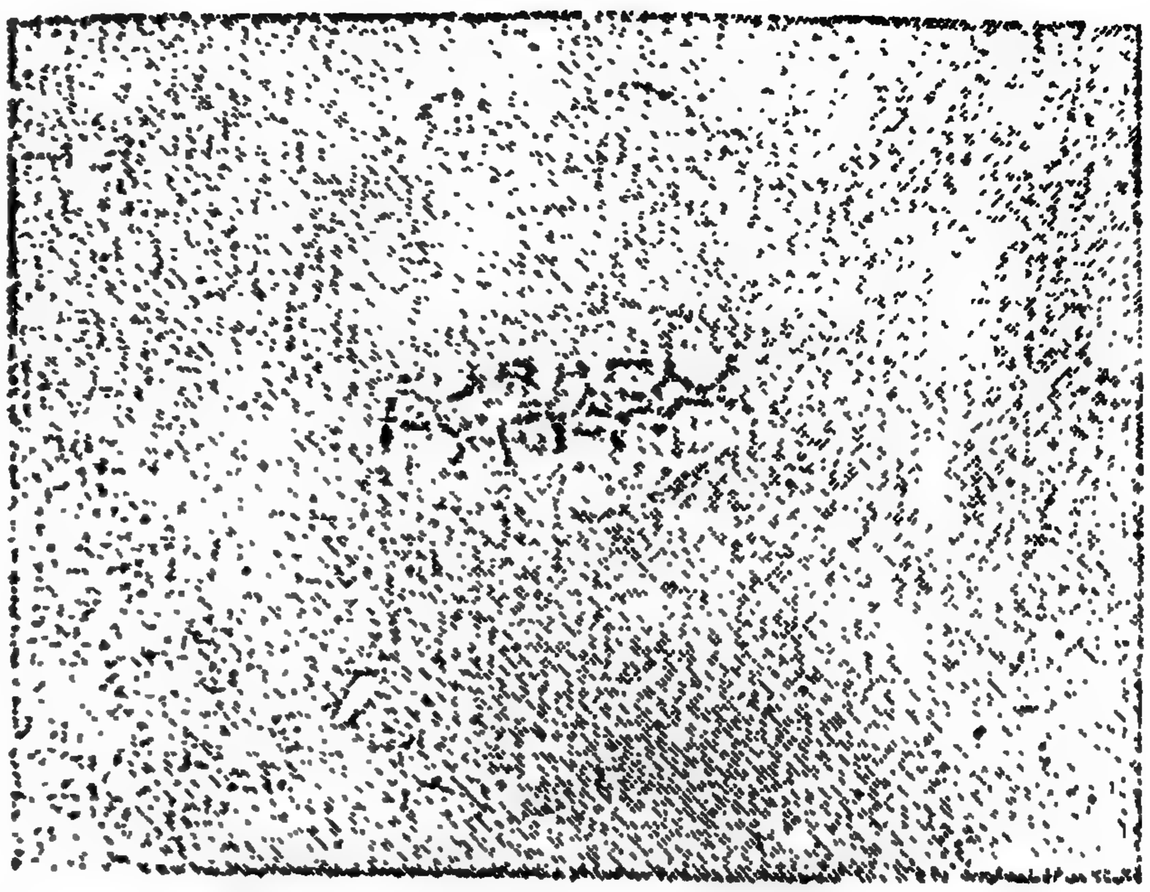


Fig. 106. Hipoparatiroidism cu hipoplazie adamantină şi striuri transversale.

metastaze la nivelul sistemului nervos central. Au fost menţionate şi tulburări în dezvoltarea mintală cu surisul tipic „idiot" (fig. 105). Alte manifestări sînt: tegumente uscate, uneori cu descuamări, modificări trofice ale fanerelor, părul uscat, subţire, friabil, unghiile cu striaţiuni, friabile. În perioadele de dezvoltare pot apărea modificări ale dinţilor: hipoplazie, decolorare, modificări de smalţ şi dentină (fig. 106). Cataracta a fost de asemeni deseori menţionată, opacităţi discrete fiind prezente în 30% din cazuri. Alterarea contractilităţii miocardice se traduce prin prelungirea intervalului Q—T.

Investigaţiile de laborator pun în evidenţă hipocalcemia cu scăderea atît a Ca total, dar, în special, a fracţiilor ionice, hipocalciurie secundară hipocalcemiei, hipofosfaturie cu hiperfosfatemie secundară. Insistăm asupra hiperfosfatemiei ca o caracteristică a crizelor de tetanie. Se mai pot adăuga examenul radiologic şi investigaţiile electrice; EMG, introdusă de Lefebvre şi Turpin, arată activitatea repetitivă a neuronului periferic; nu este însă specifică; Klotz a găsit-o negativă la 35% din bolnavii cu tetanie cronică. EEG poate avea aspectul caracteristic cu descărcări bilaterale sincrone de unde theta-delta.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL

Este o afecţiune rară caracterizată prin hipocalcemie şi hiperfosfatemie tipică tetaniei, dar şi prin prezenţa unor anomalii ale somatotipului: statură mică, facies rotund, brahidactilie datorată scurtării metacarpiene şi metatarsiene, în special al IV-lea şi al V-lea. S-au mai notat calcifieri anormale ale ganglionilor bazali, anomalii dentare, întîrziere mintală. Afecţiunea este mai frecventă la sexul feminin, are caracter familial, transmisia apare dominantă, legată de sex. Paratiroidele sînt prezente, hiperplazice, PTH cu valori normale sau crescute, bolnavii nu răspund

Scanned with OKEN Scanner

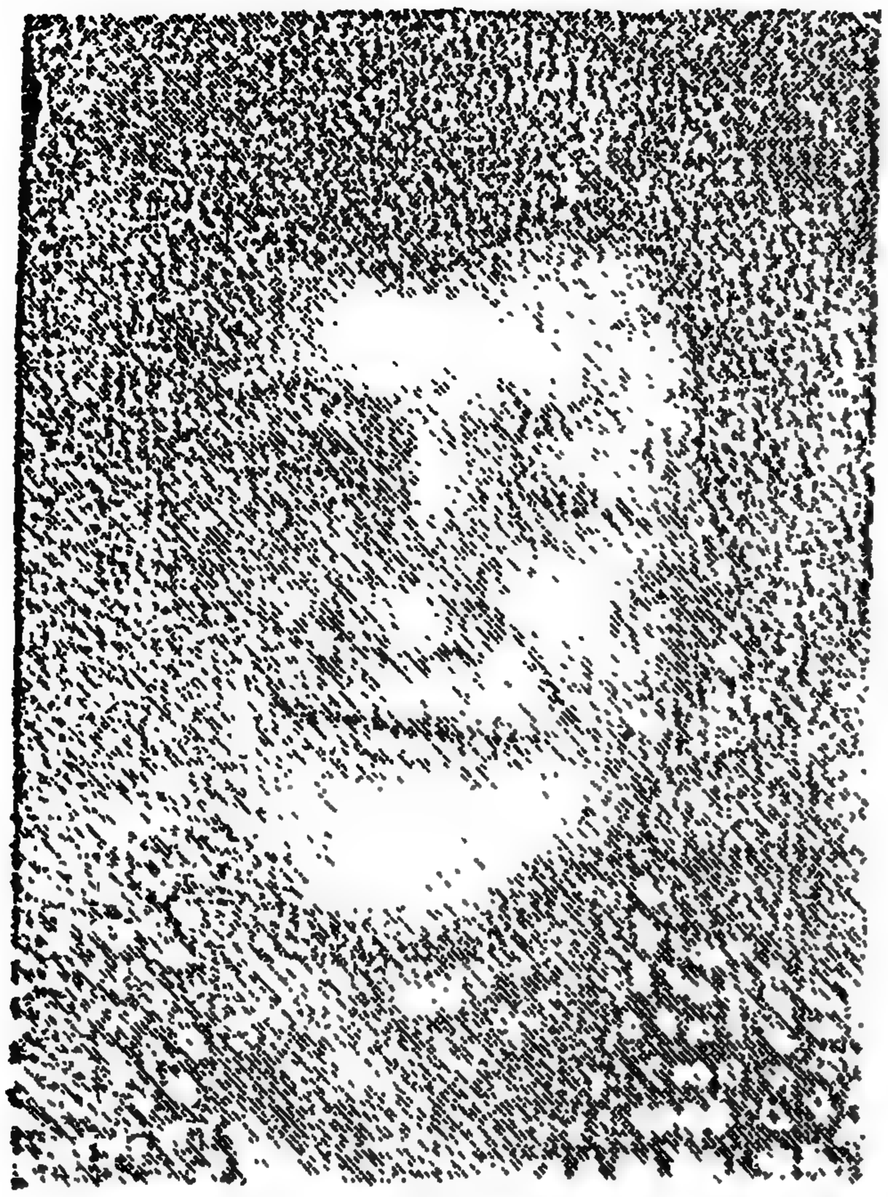


Fig. 105. „Surîs idiot" în tetania paratireoprivă congenitală.

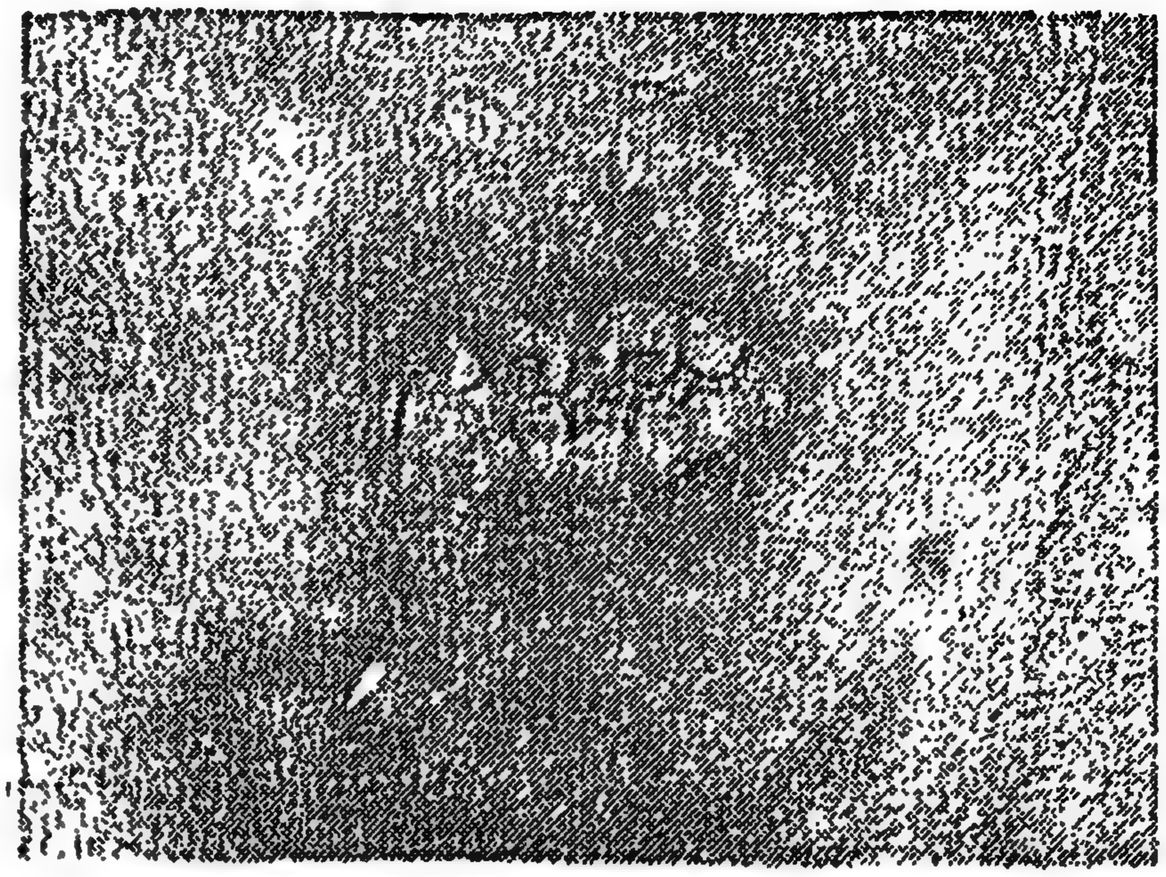


Fig. 106. Hipoparatiroidism cu hipoplazie adamantină și striuri transversale.

metastaze la nivelul sistemului nervos central. Au fost menționate și tulburări în dezvoltarea mintală cu surîsul tipic „idiot" (fig. 105). Alte manifestări sînt: tegumente uscate, uneori cu descuamări, modificări trofice ale fanerelor, părul uscat, subțire, friabil, unghiile cu striațiuni, friabile. În perioadele de dezvoltare pot apărea modificări ale dinților: hipoplazie, decolorare, modificări de smalț și dentină (fig. 106). Cataracta a fost de asemeni deseori menționată, opacități discrete fiind prezente în 30% din cazuri. Alterarea contractilității miocardice se traduce prin prelungirea intervalului Q—T.

Investigațiile de laborator pun în evidență hipocalcemia cu scăderea atît a Ca total, dar, în special, a fracțiilor ionice, hipocalciurie secundară hipocalcemiei, hipofosfaturie cu hiperfosfatemie secundară. Insistăm asupra hiperfosfatemiei ca o caracteristică a crizelor de tetanie. Se mai pot adăuga examenul radiologic și investigațiile electrice; EMG, introdusă de Lefebvre și Turpin, arată activitatea repetitivă a neuronului periferic; nu este însă specifică; Klotz a găsit-o negativă la 35% din bolnavii cu tetanie cronică. EEG poate avea aspectul caracteristic cu descărcări bilaterale sincrone de unde theta-delta.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL

Este o afecțiune rară caracterizată prin hipocalcemie și hiperfosfatemie tipică tetaniei, dar și prin prezența unor anomalii ale somatotipului: statură mică, facies rotund, brahidactilie datorată scurtării metacarpiene și metatarsiene, în special al IV-lea și al V-lea. S-au mai notat calcifieri anormale ale ganglionilor bazali, anomalii dentare, întîrziere mintală. Afecțiunea este mai frecventă la sexul feminin, are caracter familial, transmisia apare dominantă, legată de sex. Paratiroidele sînt prezente, hiperplazice, PTH cu valori normale sau crescute, bolnavii nu răspund

Scanned with OKEN Scanner

la tratamentul cu PTH exogen. Defectul susținut este de receptor renal, deoarece unii bolnavi pot avea leziuni osoase de tipul celor din osteoza fibrochistică explicate prin valorile crescute ale PTH-ului și receptori osoși cu sensibilitate conservată. S-au identificat două defecte de receptori după răspunsul la PTH exogen: într-unul PTH-ul nu determină răspuns fosfaturic și nu crește c AMP-ul urinar (deci un defect la nivelul mecanismului mediat prin AMPc) și în alt defect parțial lipsește numai răspunsul fosfaturic, cel pe AMPc fiind prezent. Există și cazuri cu somatotipul caracteristic pseudohipoparatiroidismului dar, fără semne funcționale de hipoparatiroidism; au fost numite pseudopseudohipoparatiroidism și probabil sînt datorate acelulași defect ereditar, dar cu expresie clinică incompletă. Forbes, care a studiat problema, considera această afecțiune ca o leziune cromozomială compatibilă cu transmisia dominantă legată de sex, sugerînd posibilitatea de a fi corelată cromozomului X.

SPASMOFILIA NORMOCALCEMICĂ

Boala n-a fost recunoscută ca o entitate morbidă, ci ca un semn minor asociat nevrozei. Relațiile cu nevroza nu sînt însă clare și valorile normale ale calcemiei nu sînt un criteriu pentru eliminarea hipoparatiroidismului, în special, în prezența unei hiperfosfatemii. Evoluția în timp a unor spasmofilii este similară celei din hipoparatiroidismul idiopatic în sensul că pot apărea tulburările trofice caracteristice ale tegumentelor și fanerelor, uneori chiar cataracte. Aceste cazuri trebuie mai atent cercetate. Dacă unele pot fi considerate funcționale cel puțin parte din acești bolnavi au tulburări în homeostazia calcică, posibil o capacitate redusă în eliberarea hormonilor hipercalcemianți sau prin oricare din mecanisme favorizante, care acționează la variatele trepte ale homeostaziei calcice.

Diagnosticul diferențial între variatele hipocalcemii se face după următoarele criterii (tabel 21).

Tratamentul hipoparatiroidismului este în funcție de simptomatologia acută sau cronică. În forma acută, în criza de tetanie se administrează în perfuzie Ca gluconat 10%, 2 ml/minut; se poate repeta la 4 ore. Perfuziile se administrează cu prudență la bolnavii cu cord sensibilizat la acțiunea Ca ionic prin digitalizare. În trecut se utilizau și extracte de paratiroidă la 12—24 ore (50—150 USP), fără rezultate deosebite. Se

Tabelul 21

Criterii de diagnostic diferențial între variatele hipocalcemii

	Ca	P	Fosfataza alcalină	PTH	Excitabilitate neuromusculară	Leziuni osoase
Hipoparatiroidism	↓	↑	↑N	↓	+++	—
Pseudohipo PT	↓	↑	↑N	↑	++	osteită fibrochistică
Hiper CT	↓	↓	↓N	↑N	—	—
Hipovitaminoza D osoasă	↓	↓	↓N	↑N	—	osteomalacie
Hipovitaminoza D renală	↓	↑	↑N	↑	→ —	osteită fibrochistică
Hipomagneziemie	↓	↓	↓N	↓N	+—	—

Scanned with OKEN Scanner

asociază sedative, barbiturice. După criză se continuă cu administrarea orală a Ca de tipul clorurii de Ca 1,25—3 g/zi. Se restrînge fosfatul în regimul alimentar; sînt limitate alimentele bogate în Ca, dar și în P, laptele și derivatele lui, gălbenușul de ou. La nevoie se asociază hidroxidul de aluminiu pentru a reduce absorbția intestinală de P. Dacă insuficiența paratiroidiană nu are caracter tranzitoriu, ci este definitivă, se aplică tratamentul cronic. Preparatele de paratiroidă existente nu sînt utilizate, nu sînt suficient purificate și, administrate timp îndelungat, sînt toxice. Hormonii sintetici n-au fost introduși. Se preferă tratament cu vitamina D sau metaboliții hidroxilați. Pînă recent s-a utilizat calciferolul în doze de 25.000—100.000 pe zi (0,5—2,5 mg); se preferă dihidrotachistin (care are hidroxilul în poziția 1) ca și metaboliții dihidroxilați ai vitaminei D. În prezent s-au introdus metaboliți activi de tipul 1-hidroxicolecalciferol sau 1,25 $(OH)_2$—D_3 în doze de 0,5—1 μg/zi. După introducerea preparatelor active, hidroxilate în 1 α o atenție deosebită a fost acordată inducerii hipercalcemiei. Valorile calcemiei trebuie controlate periodic, pentru a nu apărea complicațiile obișnuite ale hipercalcemiei, metastazele calcice și complicațiile cardiace.

METABOLISMUL MAGNEZIULUI

Ca și calciu, magneziu este distribuit în cele două compartimente majore: 65% este extracelular sub formă minerală în țesutul osos, numai 1% în lichidele extracelulare, iar 35% este intracelular. Compartimentele osoase și intracelulare sînt dificil de măsurat, dar magneziul intracelular este practic constant, iar cel osos reflectă modificările din lichidul extracelular.

Magneziul reprezintă al doilea cation important celular care este implicat în treptele cheie ale metabolismului intermediar și fosforilări. Mg are rol în sinteza de proteine și de acizi nucleici, are rol în procesele de transcripție și translație. În cele mai multe țesuturi concentrația intracelulară de Mg este de 10 mmol/l, dar majoritatea Mg este legat de constituenții celulari proteici și de acizii nucleici, sub formă liberă fiind 0,1—1 mmol/l; în plasmă valorile sînt de 0,8 mmol/l. Avînd în vedere importanța Mg în metabolismul celular se sugerează existența unor mecanisme adaptative care protejează constanța valorilor intracelulare la fluctuațiile Mg extracelular.

Ingestia de Mg este de 300—360 mg/zi (24—30 mEq/zi), sursele principale fiind cerealele, ciocolata, cacao etc.. Absorbția intestinală, cu mari variații individuale, este apreciată a fi de 25—65%. Absorbția intestinală de Mg este în funcție de aportul alimentar; este influențată de prezența Ca; excesul de Ca diminuă absorbția, de asemeni excesul de vitamina D. Absorbția de Mg este scăzută în unele stări patologice: malabsorbție, tulburări ale intestinului subțire, steatoree probabil cu eliminare de complexe insolubile, deprivare de proteine, by-pass ileo-jejunal. Hipomagneziemia devine evidentă numai în malnutrițiile proteice severe (inaniție, Kwashiorkor, alimentație parenterală prelungită, în pierderile mari ale secrețiilor intestinale — fistulă intestinală sau biliară).

Magneziul filtrat prin rinichi este aproape în totalitate reabsorbit, numai 3—5% fiind excretat în urină (4—14 mEq/zi). Excreția este în funcție de concentrația serică a Mg și de valoarea filtrării glomerulare; excreția este crescută cînd valorile serice sînt crescute sau cînd crește expansiunea volumului extracelular; în condiții de retracție a volumului

Scanned with OKEN Scanner

extracelular, valorile sînt joase, aproape dispărînd din urină. Există şi o diferenţă între sexe, femeile excretînd valori cu 25% mai mici faţă de bărbat. Excreţia renală de Mg poate fi modificată de variaţi factori fiziologici sau patologici. Excreţia de Mg este crescută în hipercalcemii şi hipercalciurii; excesul de PTH poate afecta reabsorbţia tubulară de Mg printr-un mecanism apropiat celui utilizat pentru Ca, depleţia de P are efect similar; invers insuficienţa paratiroidiană creşte clearence-ul de Mg. Şi alţi hormoni pot afecta excreţia renală de Mg, dar efectele sînt mai slabe şi deseori indirecte; hormonii tiroidieni probabil acţionează prin creşterea filtrării glomerulare, aldosteronul prin expansiunea volumului extracelular; efectele calcitoninei asupra creşterii clearence-ului de Ca, Mg, P, n-au fost demonstrate la om ci numai la unele specii. Excreţie crescută de Mg se mai întîlneşte în diabetul necetozic glicozuria permiţînd creşterea excreţiei de Mg, în intoxicaţiile cu vitamina D, în alcoolism, după administrarea diureticilor mercuriale sau de tipul tiazidelor.

Valorile normale ale magnezemiei se înscriu în limite relativ înguste 2,1 mg/dl (1,7 mEq/l), variaţiile fiziologice fiind de circa 15%; în deficienţele severe valorile pot scădea sub 1 mEq/l. Magneziul circulant este legat de proteine şi valorile totale nu reflectă conţinutul total intra- şi extracelular; nu reprezintă decît un index al valorii extracelulare din organism (de exemplu în hipomagnezemii conţinutul muscular în Mg poate fi normal).

În ce priveşte factorii de control ai homeostaziei magnezice aceştia nu sînt cunoscuţi; se cunosc numai unii dintre factorii secundari care controlează homeostazia calciului. Cele mai multe observaţii au fost asupra raporturilor cu PTH-ul. Hipomagnezemia se întîlneşte în afecţiunile paratiroidiene atît în cele hipo- cît şi hiperfuncţionale. Valori reduse de PTH se găsesc la bolnavii cu deficienţe severe sau prelungite de Mg; în aceste condiţii infuzia de Mg stimulează secreţia de PTH, ceea ce sugerează că Mg ar acţiona asupra sistemului AMPc implicat în secreţia PTH-ului. Invers, în hipoparatiroidismul chirurgical, după extirparea unui adenom paratiroidian, hipomagnezemia poate fi severă datorată foamei osoase de minerale. In aceste condiţii deficienţa de Mg poate fi corectată prin administrare de PTH care intervin probabil printr-o redistribuire a Mg în variatele compartimente o dată cu redistribuirea Ca. Hipomagnezemii se pot întîlni şi în alte intervenţii chirurgicale, deoarece fac parte din răspunsul metabolic şi nu necesită tratament. Hipermagnezemia acută supresează funcţia paratiroidiană.

Deficienţele de Mg se însoţesc obişnuit cu alte anomalii electrolitice (Ca, K) şi corectarea trebuie să aibă în vedere toate aceste particularităţi. Mg se poate lega competitiv de aceleaşi zone ca şi Ca deplasîndu-l, prin aceasta prevenind sau întîrziind efectele Ca sau afectîndu-i distribuţia. S-ar explica astfel unele efecte ale hipomagnezemiei asupra contractilităţii peretelui vascular, inclusiv al coronarelor, ca şi creşterea incidenţei aritmiilor după administrarea glucozidelor. În hipertiroidism valorile de Mg sînt scăzute, dar deficienţa de Mg diminuă K interschimbabil şi creşte excreţia lui; în aceste condiţii pot apărea fenomene de hipokaliemie traduse prin manifestări clinice de paralizie periodică. În alcoolism, hipomagnezemia poate fi severă. Mecanismul de producere nu este însă clar; pot fi factori combinaţi, atît aportul scăzut prin nutriţie defectuoasă, cît şi excreţia renală crescută. Este probabil că hipomagnezemia este răspunzătoare de unele fenomene neuromusculare frecvente la alcoolici.

Scanned with OKEN Scanner

C. DUMITRACHE

GENERALITĂȚI

Morfologic. Glandele suprarenale, la omul adult, sînt situate la polul superior și spre marginea internă a fiecărui rinichi, pe care-l acoperă ca o calotă. Suprarenala dreaptă, de formă piramidală, se situează sub ficat și corespunde vertebrelor D_{11}—D_{12}, pe cînd suprarenala stîngă este de formă semilunară și are o poziție ceva mai anterioară și mai jos, în dreptul vertebrei L_1.

Masa fiecărei suprarenale variază între 5—7 g.

De coloratie roșie-gălbuie, de consistență fermă, pe secțiune, suprarenalele apar alcătuite din două porțiuni distincte, constituind fiecare o glandă endocrină aparte:

a. porțiunea corticală de culoare gălbuie, corespunde glandei cortico-suprarenale (CSR);

b. porțiunea medulară, centrală, este friabilă, de culoare roșie-brună și abundent vascularizată. Reprezintă 1/6 din volumul total al glandei și 1/10 din greutate. Constituie glanda medulosuprarenală (MSR).

Irigația este efectuată de trei sisteme arteriale: superioare, medii și inferioare, provenite din arterele diafragmatice inferioare, renale și aortă. Ajunse în parenchim, unele artere se capilarizează, devin sinusoide, radiind între coloanele zonei fasciculate; altele, arterele lungi, trec prin corticală, capilarizîndu-se la nivelul medularei. Întoarcerea venoasă este asigurată de venele suprarenale care, în dreapta, se varsă în vena cavă inferioară, iar în stînga, în vena renală.

Limfaticele formează plexuri situate subcapsular și medular. Inervația suprarenalei provine din ganglionul semilunar, marele splahnic și frenic, care trimit fibre mielinice preganglionare în medulară, unde fac sinapsă. De asemenea, la suprafața glandei există un plex nervos, plexul suprarenal.

Structura histologică a corticosuprarenalei. Porțiunea corticală are o grosime de 9—12 mm. Microscopic structura apare neomogenă, atît în ceea ce privește forma și mărimea celulelor, cît și aranjarea lor ca textură histologică, permițînd descrierea a trei zone distincte, numele fiecăreia fiind dat de arhitectonica elementelor celulare:

Scanned with OKEN Scanner

a. *zona glomerulară* este pătura externă a corticosuprarenalei, cea mai subțire, reprezentînd aproximativ 10—15% din totalitatea corticalei. Celulele sînt mici, rotunde sau poliedrice, cu nucleu mic ovalar. Sînt dispuse în grămezi, amintind glomerulii renali, de unde și numele zonei;

b. *zona fasciculată*, situată median, este stratul cel mai reprezentativ, circa 70—80% din corticală. Celulele sînt mari, poligonale, cu nucleu sferic și citoplasmă abundentă, bogată în incluziuni lipidice, colesterol și acid ascorbic. Sînt așezate în cordoane sau fascicule;

c. *zona reticulată*, situată profund, mărginind substanța medulară, este formată din celule mici, cu nucleu picnotic, cu citoplasmă încărcată cu pigment brun și granulații lipidice. Sînt așezate într-o țesătură sub formă de rețea, în ochiurile căreia sînt capilarele sinusoide. Grosimea reprezintă 8—15% din totalul corticalei.

Fiziologic. De structura histologică a corticosuprarenalei se leagă intim funcțiunea sa, fiecare zonă avînd individualitate secretorie, astfel: glomerulara secretă mineralocorticoizi, fasciculata hormonii glucocorticoizi, iar reticulata asigură economiei organismului un procent de hormoni sexoizi.

Date asupra chimiei hormonilor adrenali. Hormonii secretați de corticosuprarenală sînt sterolici, avînd ca structură comună nucleul ciclopentano-perhidro-fenantrenul, reprezentat prin steran (fig. 107).

Din acest nucleu se diferențiază trei structuri chimice caracteristice, ce constituie la rîndul lor nucleii specifici ai diferitelor grupe de hormoni steroizi. Acești nuclei sînt:

a. *nucleul pregnanic* (fig. 108) caracterizat prin prezența la nivelul C_{17} a unui lanț de doi atomi de C, iar la nivelul C_{10} și C_{13} a cîte unei funcții metalice. Deci, nucleul pregnanic are 21 atomi de C și intră în structura de bază a hormonilor corticosteroizi cu acțiune metabolică (gluco- și minerelocorticoizi), cortizol, deoxicorticosteron, aldosteron;

b. *nucleul androstanic* (fig. 109) are în total 19 atomi de carbon, cu cîte un metil la C_{10} și C_{13}. Îl regăsim în formula chimică a hormonilor androgeni — androstenedion, testosteron etc.;

c. *nucleul estranic* (fig. 110) are ca particularitate trei duble legături în ciclul A, ceea ce transformă ciclul hexanic A într-un fenol, și un singur metil la nivelul C_{13}. În total, nucleul estranic are 18 atomi de carbon. Îl recunoaștem în formula tuturor hormonilor estrogeni: estronă, estradiol, estriol.

Prezența nucleilor caracteristici — pregnanic, androstanic, estranic — în formula chimică a harmonilor steroizi — definește nu numai caracteristica chimică a diferitelor grupe, dînd prin aceasta posibilitatea unei

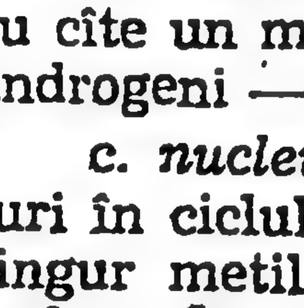


Fig. 107. Nucleul steran.

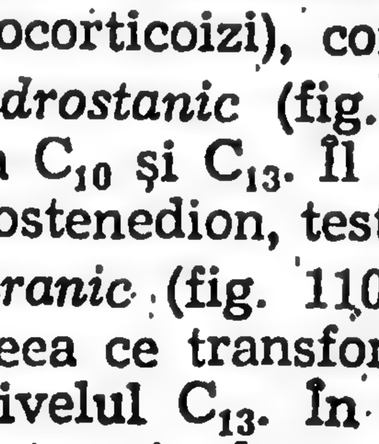


Fig. 108. Nucleul pregnanic.

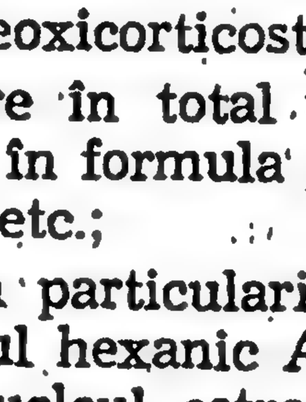


Fig. 109. Nucleul androstanic.

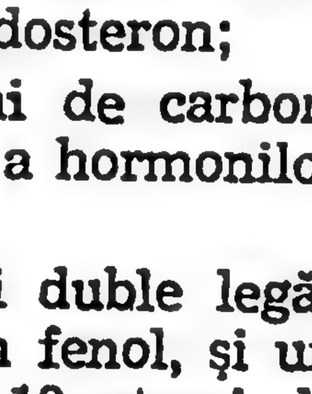


Fig. 110. Nucleul estranic.

Scanned with OKEN Scanner

clasificări chimice a lor, dar, în mare, şi acţiunea lor biologică. Astfel, prezenţa nucleului pregnanic în formula unor hormoni sterolici sugerează proprietăţi glico- sau mineraloregulatoare etc.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenali. Hormonogeneza corticosuprarenală recunoaşte ca material de bază colesterolul, care trece prin multiple trepte intermediare, trepte ce normal se succed strict şi sînt controlate de intervenţia unor enzime ca hidroxilazele, care introduc radicalul OH în formulă sau a dehidrogenazelor care scot H din OH, transformînd funcţia în cetonă.

Bateria enzimatică pe care fiecare zonă adrenală o posedă va fi capabilă să realizeze un anumit tip de biosinteză hormonală. Astfel, glomerulara va genera numai hormonii mineralocorticoizi, fasciculata va sintetiza glucocorticoizii, iar reticulata — hormoni sexoizi. În corticosuprarenală, sub acţiunea ACTH-ului, colesterolul îşi pierde lanţul lateral la nivelul C_{20}, pe care îl transformă în funcţie cetonică (intervine 20-desmolaza), luînd naştere capul de linie în biosinteza tuturor grupelor hormonale Δ_5-pregnenolon.

De la acest compus biogeneza merge spre formarea de steroizi metabolici (gluco- sau mineralo-), fie spre formarea de hormoni sexoizi, sensul biosintezei, în mod normal fiind dictat de necesităţile organismului.

In drumul spre formarea steroizilor cu acţiune mineraloregulatoare Δ_5-pregnenolonul sub acţiunea 3β-dehidrogenazei şi a Δ_5-Δ_4-izomutazei duce la progesteron, care sub controlul 21-hidroxilazei formează deoxicorticosteronul (DOC), apoi prelucrat de 11-beta-hidroxilază, dă corticosteronul, la care intervine 18-aldoza cu apariţia 18-hidroxicorticosteronului şi finalizare prin aldosteron — principalul hormon glomerular.

La nivelul fasciculatei pregnenolonul suferă mai întîi acţiunea 17-hidroxilazei, apoi succesiv a 3-beta-dehidrogenazei, a Δ_5-Δ_4-izomutazei, a 21 şi 11-hidroxilazei, luînd astfel naştere 17-alfa-hidroxipregnenolonul, 17-alfa-hidroxiprogesteronul, 11-deoxicortizolul, apoi cortizolul, hormonul glucoregulator major.

Reticulata, sub acţiunea 17-hidroxilazei, duce la formare de 17-alfa-hidroxipregnenolonă şi 17-alfa-hidroxiprogesteron; apoi, prin decarboxilare, la C_{19} formează dehidroepiandrosteron şi androsteron, care prelucrat de 3-beta-dehidrogenază şi izomerază trece în androstendion sub staţia de formare a testosteronului şi a estrogenilor (urmărirea procesului de biosinteză, a enzimelor şi a nivelului unde intervin este redată în figurile 111 şi 112).

Diferitele modificări chimice survenite la nivelul formulei de bază, caracteristice fiecărui grup hormonal, fac ca accentul de acţiune să cadă, fie pe una sau alta din multiplele funcţii biologice ale grupului respectiv, fie ca intensitatea de acţiune a hormonului să fie schimbată. Astfel, prezenţa accidentelor la C_{13} şi C_{21} în cadrul formulei de bază a corticoizilor metabolici dă tuturor proprietăţi mineralo- sau glucoregulatoare. Prezenţa, însă, a accidentelor la nivelul C_{11} şi C_{17} face ca accentul de acţiune să cadă pe funcţiunea glucogenetică.

In cadrul aceluiaşi grup diferitele accidente schimbă intensitatea de acţiune a hormonului; astfel, grupul aldo face ca intensitatea mineralcorticoidă a aldosteronei să fie pînă la de 20 ori mai mare decît a deoxicorticosteronei şi de 400 ori mai mare ca a cortizolului, în ceea ce priveşte retenţia de Na. Aldosteronul, posedînd o funcţie OH în C_{11}, are şi

Scanned with OKEN Scanner

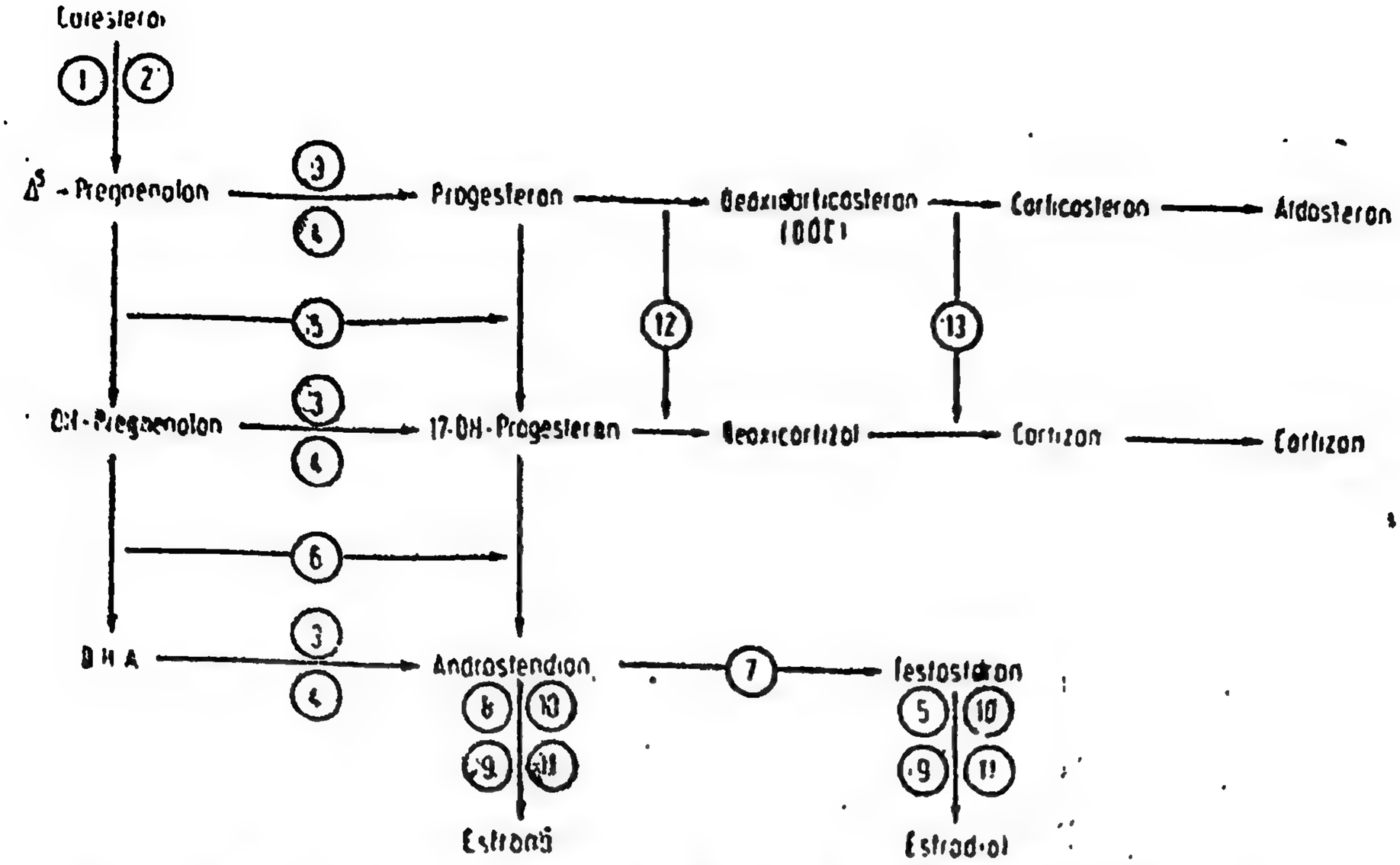


Fig. 111. Schema biosintezei steroide în corticosuprarenală:

1 — hidroxilază; *2* — 20—22 — desmolază; *3* — 3-beta-ol-dehidrogenază; *4* — Δ5—Δ4 — izomerază; *5* — 17-hidroxilază; *6* — 17—20 desmolază; *7* — 17-reductază; *8* — 19-hidroxilază; *9* — 18-oxoreductaza; *10* — 10—19-decarboxilaza; *11* — sistem de aromatizare; *12* — *21* hidroxilază; *13* — 11-hidroxilază.

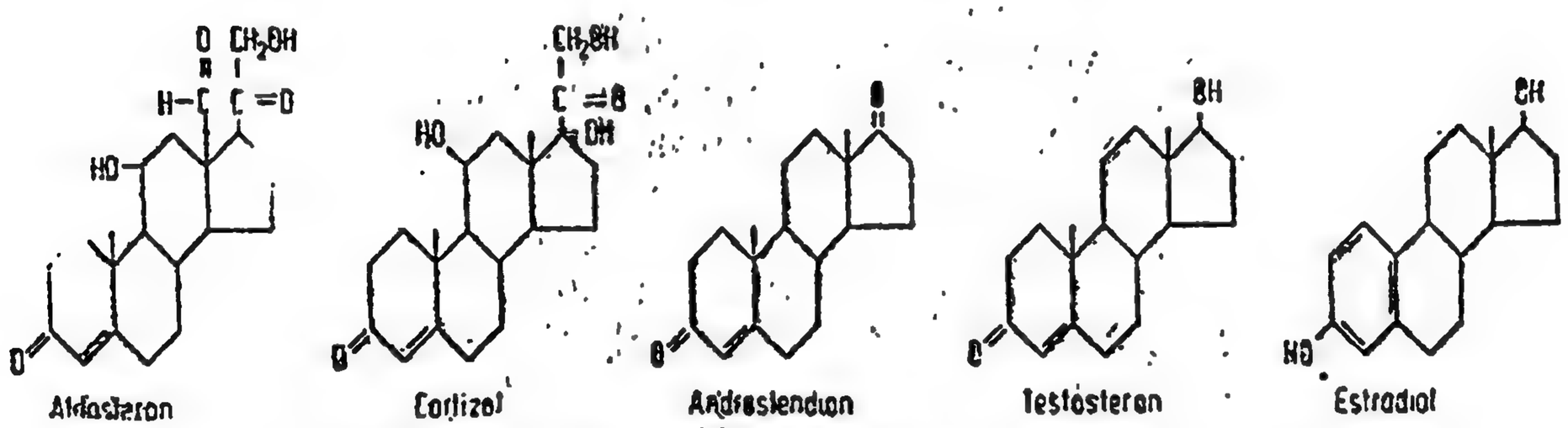


Fig. 112. Principalii produși ai biosintezei corticosuprarenale.

el o acțiune glucocorticoidă, dar de 10 ori mai mică decît a cortizolului. Doi hidroxili în nucleul estranic dau o putere de 10 ori mai mare estradiolului față de estronă (un singur hidroxil) și de 50 de ori mai mare față de estriol (cu trei hidroxili în formulă).

Bazîndu-se pe aceste principii, chimia modernă a sintetizat o serie de derivați cu nenumărate avantaje față de produșii naturali cu acțiune electivă majoră pe o anumită funcțiune cu timp de resorbție scurtat și de acțiune prelungit. Astfel, derivații metilați de cortizol au acțiune mai prelungită decît produșii naturali și mult intensificată. Adăugarea unui halogen formează compusul 9-fluoro-cortizolul, care are acțiune de 10 ori mai intensă decît cortizonul pe metabolismul glucidelor și ca antiinflamator și de 400 de ori mai intensă pe retenția de sodiu. Alți derivați — dobîndiți prin prezența unei duble legături în inelul A al cortizolului — au proprietăți antifluogistice mult mai intense, efect nul de metabolismul electrolitic și toxicitate mult atenuată (tabel 22).

Derivații metilați de androsteron au acțiuni sexoide slabe față de produșii naturali, în schimb sînt puternic anabolizanți proteici.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 22

Potențialul steroizilor avînd ca referință cortizolul (după G. W. Liddle, 1981)

	Activitate glucocorticoidă	Activitate mineralocorticoidă
Cortizol	1	1
Cortizon	0,7	0,7
Corticosteron	0,2	2
11-Deoxicorticosteron	—	20
Aldosteron	0,1	400
Fluorocortizon	10	400
Prednison	4	0,7
Prednisolon	4	0,7
Dexametason	30	2
Triamcinalon	3	—
Metilprednisolon	5	0,5

Circulația și metabolismul hormonilor corticosuprarenali. Circulația hormonilor corticosteroizi la nivelul plasmei se face prin legarea lor de proteine și numai în cantitate foarte mică circulă sub forma liberă.

Cortizolul este majoritar legat de transcortină (90%) sau CBG, proteină specifică cu greutate moleculară 52000 și foarte puțin legat de albumină.. Cortizolul liber reprezintă doar 7—8% din total. Menționăm că transcortina leagă în mod egal și corticosteronul, compusul S, progesteronul și 17OH-progesteronul.

Androgenii sînt legați în proporție de 60% de TeBG sau SBP, glicoproteină specifică ce leagă testosteronul, dihidrotestosteronul, 17-beta-estradiolul și androstendiolul. Are greutatea moleculară 70.000 și este mai crescută, comparativ la femeie față de bărbat, cu o curbă ascendentă în timpul sarcinii sau după administrarea de estrogeni sau hormoni tiroidieni (deci și în hipertiroidie). O mică cantitate de testosteron este legată de transcortină, iar restul (35—40%) circulă legat de albumine, fracțiunea liberă avînd valori modice.

Aldosteronul este slab legat de transcortină și de albumine.

Metabolizarea cortizolului se produce la nivelul ficatului prin sulfo- sau glicuronoconjugare ori hidrogenare sub formă de dihidroderivați (DHE și DHF), tetrahidroderivați (THF și THE) și hexahidroderivați (cortol și cortolon).

Tetra- și hexahidroderivații sînt dozați prin reacția Porter Silber a 17OH.

Androgenii majoritar sînt metabolizați hepatic, iar restul periferic, la nivelul mușchiului, prostatei, organelor genitale, pielii.

Căile de catabolism al androgenilor recunosc: eliminarea prin urină a unei mici cantități de circa 1% sub formă de glicuronid de testosteron, calea 17-ceto, cea mai reprezentativă cantitativ și calea 17-beta-OH, în mică măsură.

Aldosteronul recunoaște un metabolism asemănător cortizolului. Menționăm însă că 5—10% din secreție este direct conjugat în acid glicuronic și este excretat urinar.

Produșii de catabolism sînt eliminați în principal renal, iar restul biliar.

Mecanismul de reglare a secreției corticosuprarenalei. Reglarea adrenală se realizează printr-un mecanism complex cibernetic, — avînd cen-

Scanned with OKEN Scanner

trii la nivelul sistemului nervos central, hipotalamus şi hipofiză — de o parte, şi corticosuprarenală de cealaltă parte.

Stimulii hipotalamici se transmit spre hipofiză prin intermediul unui factor hipofizotrop — corticotrophin releasing factors (CRF), care asigură secreţia şi excreţia de ACTH.

Controlul direct al secreţiei hormonilor corticoizi se face de către hipofiză prin hormonul adrenocorticotrop. ACTH-ul stimulează toate trei zonele corticosuprarenalei, cu predilecţie zona fasciculată (85%) mediu-reticulata (10—15%) şi nesemnificativ-glomerulara (fig. 113).

Pe lîngă rolul de întreţinere a tonusului funcţional, de iniţiere, stimulare şi menţinere a biosintezei hormonale, ACTH-ul determină şi asigură troficitatea corticosuprarenalei, deci are rol morfogenetic.

Contextul cerebral controlează tonusul hipotalamic şi prin acesta cel hipofizar, intervenind în secreţia de ACTH. Leziunile sistemului nervos şi medicamentele cu acţiune corticală modifică secreţia de ACTH.

Starea de tonus funcţional al scoarţei cerebrale este determinată de stimuli intero- şi exteroceptivi recepţionaţi la aceste niveluri. Corelat cu modificările din aceşti centri, corticosuprarenala îşi modifică la rîndul ei secreţia şi excreţia, adaptîndu-se permanent necesităţilor de moment ale organismului.

Nivelul circulant al hormonilor corticosuprarenalei, în special aproape totalitar al cortizolului, reglează secreţia de CRF şi ACTH printr-un mecanism de feedback negativ, stimulînd secreţia cînd nivelul corticoizilor este scăzut, inhibînd-o cînd nivelul este crescut (fig. 114), faţă de limitele funcţionale ale sistemului.

În condiţii de stres secreţia CRF-ului şi eliberarea ACTH-ului sînt inhibate de valorile circulante ale corticosteroizilor, ceea ce permite sti-

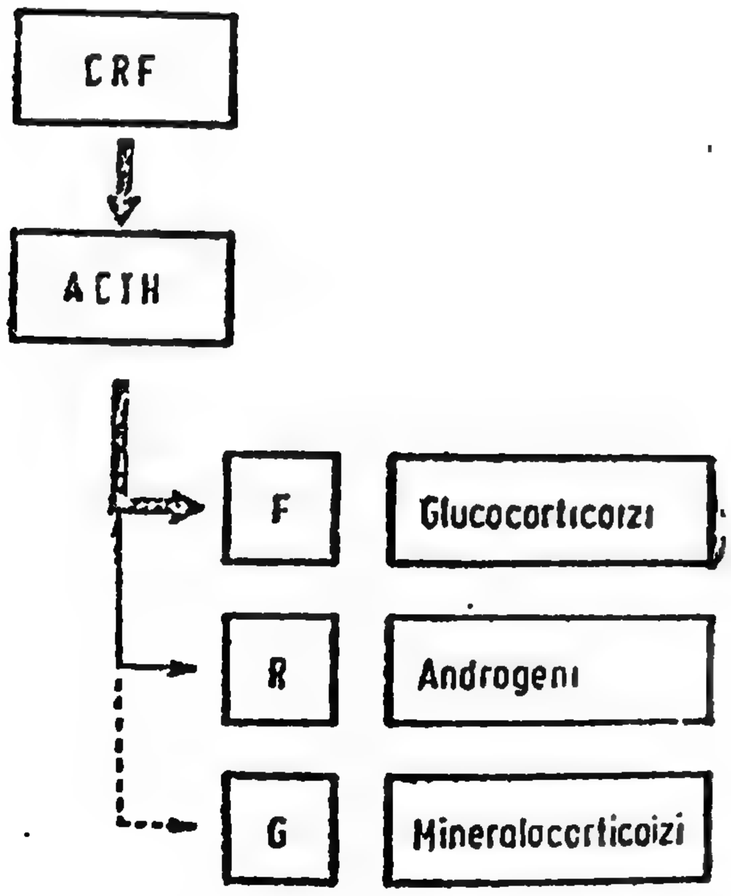


Fig. 113. Stimularea diferenţiată a zonelor corticosuprarenalei de către ACTH.

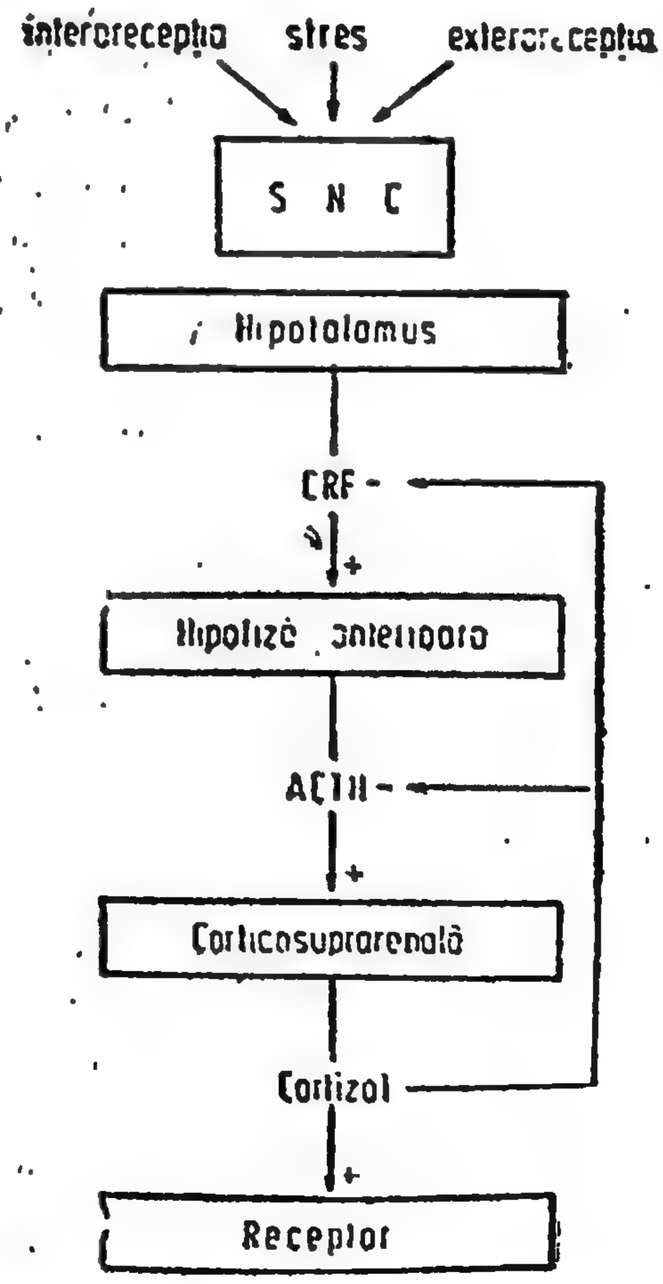


Fig. 114. Reglarea corticosuprarenalei (adrenostatul).

Scanned with OKEN Scanner

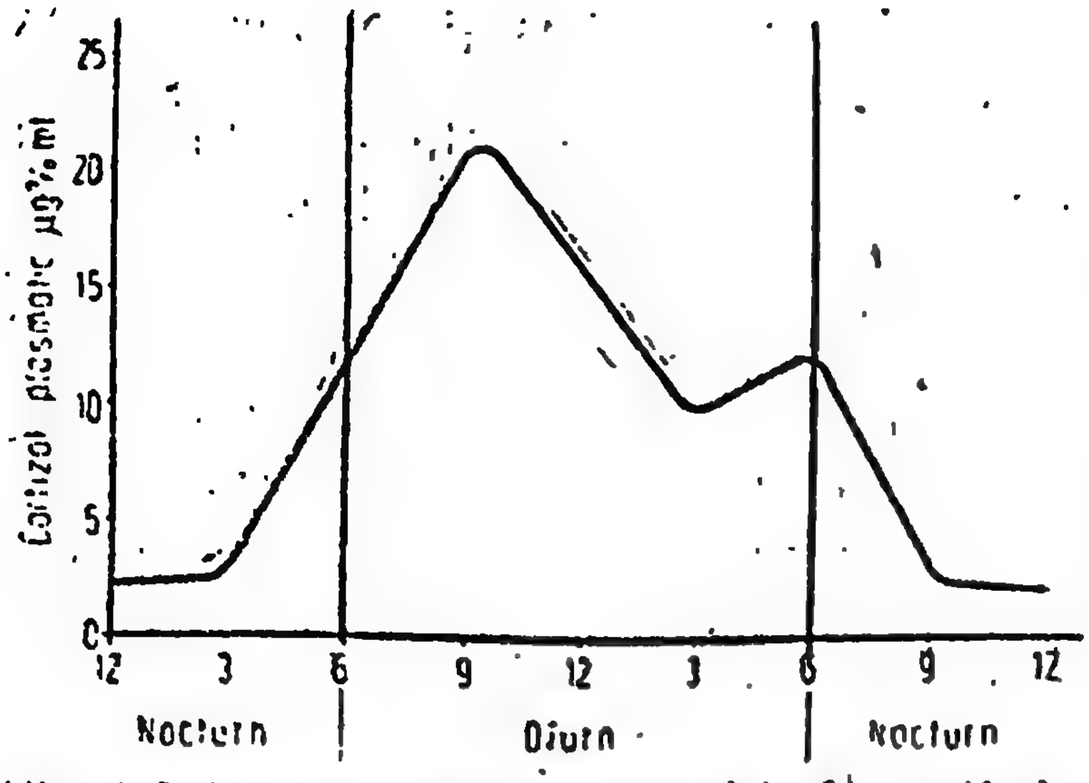


Fig. 115. Variația zilnică a secreției de cortizol.

mularea în continuare a corticosuprarenalei. Se sugerează un sistem independent de cel ce operează în condiții bazale, sensibil numai la valori ridicate de cortizol. Funcționalității corticosuprarenalei i se recunoaște un ritm circadian (pe 24 h), reglat de centrii hipotalamici, cu pisc în timpul dimineții și scăderea maximă noaptea, și un ritm episodic ultradian.

Circa două treimi ale secreției de cortizol se fac diurn, iar restul nocturn (fig. 115).

Reglarea mineraloregulatorilor este mai complexă. Secreția bazală recunoaște intervenția ACTH-ului, însă adevărata reglare este sensibilă la alți factori importanți în menținerea volumului și constanței lichidului intravascular. Astfel, secreția aldosteronului variază în sens invers cu valorile natremiei și direct cu valorile kaliemiei.

Corelația cu sistemul renin-angiotensină este de importanță deosebită, angiotensina stimulînd secreția aldosteronului, iar aldosteronul inhibînd eliberarea reninei (feedback negativ) (fig. 116).

Secreția sexoizilor adrenali este controlată de ACTH, dar recunoaște intervenția și a altor factori ca: LH, PRL, prostaglandine (PG) (fig. 117).

Acțiunea hormonilor corticosuprarenali. Hormonii adrenali au multiple acțiuni fiziologice. Existența unei similitudini de formulă chimică oferă hormonilor corticosteroizi o similitudine de acțiune fiziologică, dar nu o identitate. Diferența o constituie fie intensitatea de acțiune asupra unei funcții, celelalte funcții existînd, dar diminuate uneori pînă la anularea lor, fie inversarea unuia din efectele fiziologice. Predominanța acțiunii unor hormoni față de anumite funcțiuni a permis clasificarea lor în următoarele grupări funcționale:

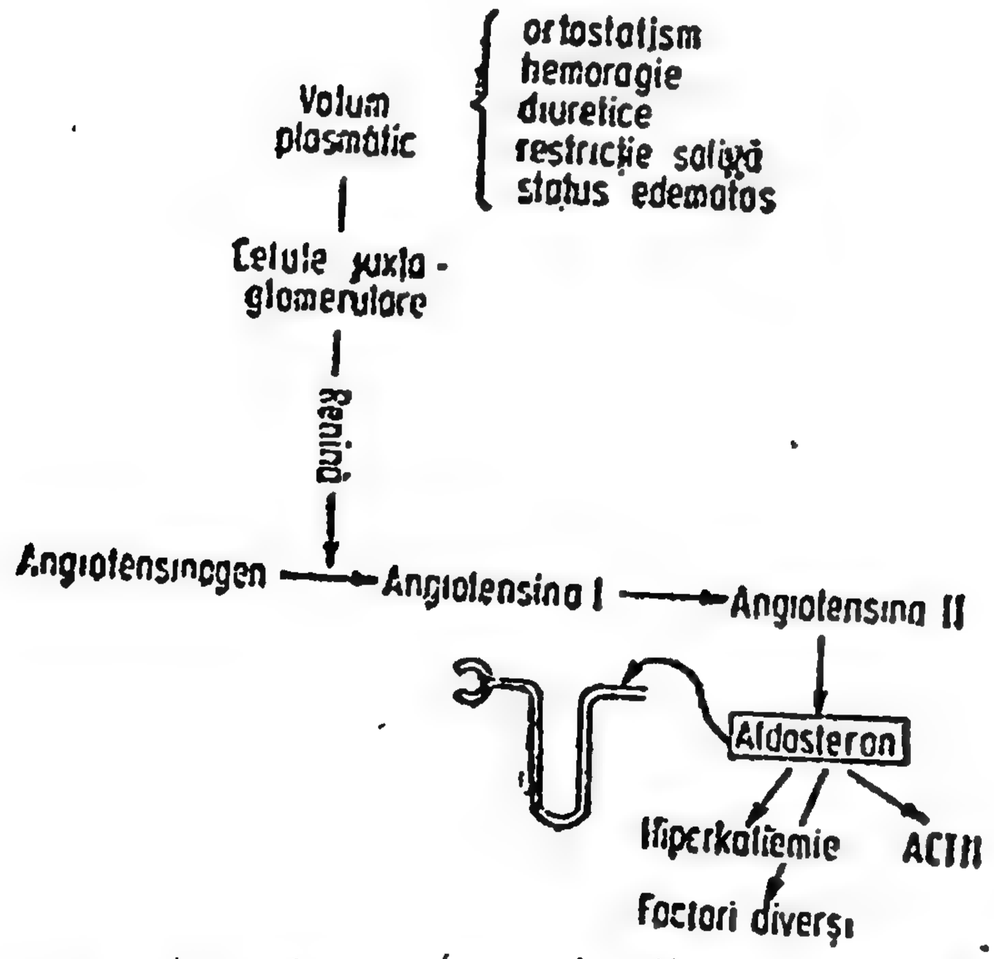


Fig. 116. Reglarea secreției de aldosteron (sistemul renin—angiotensin-aldosteron).

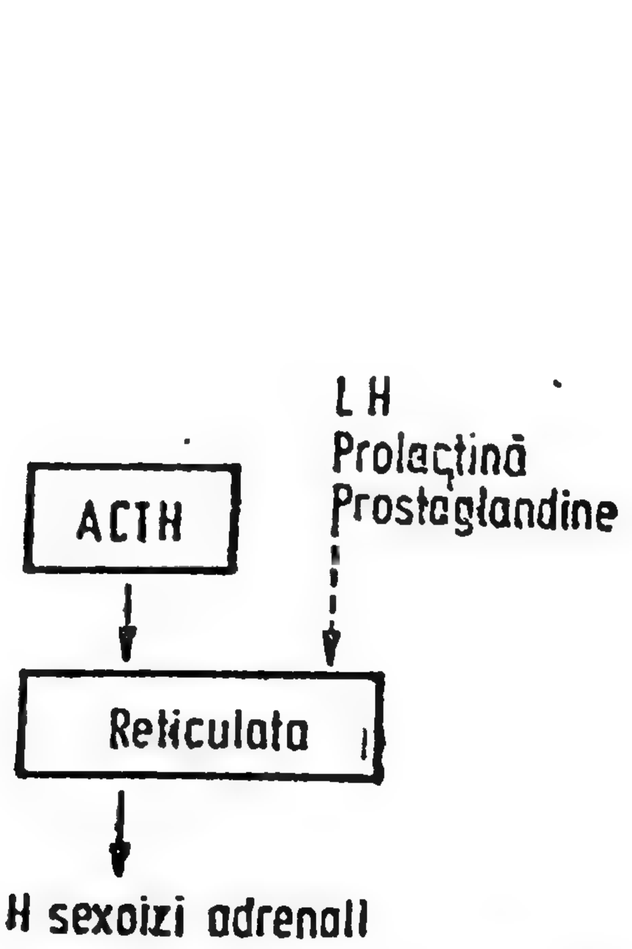


Fig. 117. Controlul secreției de sexoizi adrenali.

Scanned with OKEN Scanner

A. *corticoizi cu acţiune metabolică:*

a. mineralcorticoizii — hormoni cu acţiune în principal pe metabolismul hidroelectrolitic;
b. glucocorticoizii — hormoni cu acţiune totalitar metabolică (glucidic, protidic, lipidic),

B. *corticoizi cu acţiune sexuală:*

a. hormonii androgeni;
b. hormonii estrogeni;
c. hormonii progesteronici.

Acţiunea hormonilor mineralcorticoizi. Principala acţiune se exercită pe metabolismul apei şi electroliţilor. Ei scad eliminarea Na din organism, scad eliminarea apei, cresc eliminarea de potasiu.

Acţiunea se exercită la nivelul tubului renal distal, determinînd o reabsorbţie crescută de Na şi consecutiv de Cl, blocînd reabsorbţia şi crescînd excreţia de K. Reabsorbţia crescută de NaCl determină reabsorbţia excesivă de apă. Se produce astfel retenţie hidroelectrolitică în sectorul extracelular, care are drept consecinţă modificarea permeabilităţii celulare prin intrarea Na în celulă şi ieşirea K, prin creşterea gradientului de concentraţie a Na şi scăderea celui de K, şi creşterea volumului circulant cu repercusiuni asupra tensiunii arteriale. Semnalăm acţiunea asupra proceselor inflamatorii, unde mineralocorticoizii au un rol proflogistic, activînd proliferarea fibroblaştilor şi a neocapilarelor, mărind permeabilitatea capilară şi ecxudatul, activează diapedaza, intensificînd şi agravînd procesul inflamator.

Acţiunea asupra metabolismului glucidic, protidic şi lipidic este practic nulă.

Menţionăm, de asemenea, creşterea excreţiei renale de magneziu. Excesul de mineralocorticoizi are drept consecinţă creşterea volemiei şi producerea leziunilor vasculare de tip degenerativ sclerotic. Retenţia în exces de sodiu şi apă în spaţiul interstiţial determină apariţia de edeme şi a fenomenului de alcaloză, iar hipokaliemia blochează utilizarea fosforului în metabolismul glucidic, avînd drept consecinţă tulburări energodinamice cardiace, astenie musculară etc. Minusul secreţiei glomerulare determină, prin scăderea sodiului şi creşterea potasiului, hipotensiune şi severe modificări ale echilibrului apă-electroliţi, între compartimentele intra- şi extracelulare, evidenţiate prin deshidratare extracelulară şi hiperhidratarea intracelulară.

Subliniem încă o dată că acţiunea esenţială a aldosteronului este retenţia de Na şi eliminarea K la nivel renal. Din seria mineralcorticoizilor, 18-hidroxicorticosterona are acţiune mai slabă, deoxicorticosteronul (DOC) îşi exercită din plin aceste acţiuni, în timp ce aldosteronul este cel mai puternic din grupă (comparat cu DOC, aldosteronul este de 25—30 de ori mai puternic pe retenţia de Na şi de 5 ori pe eliminarea de K).

Acţiunea hormonilor glucocorticoizi. Prin esenţă hormonii glucocorticoizi au acţiune metabolică. Asupra metabolismului glucidic cresc depozitele de glicogen prin neoglicogeneză pe seama proteinelor şi scad utilizarea glucozei la periferie, prin scăderea glucogenofosforilării. Aparţin, deci, categoriei de hormoni hiperglicemianţi. Intervin în metabolismul protidic prin creşterea catabolismului, degradînd proteinele în acizi aminaţi şi totodată, sînt antianabolici proteici, împiedicînd resinteza proteinelor din acizi aminaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul lipidic este interesat prin mobilizarea grăsimilor din depozite şi prin redistribuţie adipoasă în anumite zone cu topografie caracteristică. Au efecte anabolice la nivel hepatic şi consecinţe catabolice asupra ţesuturilor extrahepatice. Hepatic stimulează gliconeogeneza, creşterea transportului de aminoacizi şi sinteza de acizi nucleici şi proteine. Scad exsudatul inflamator şi vascularizaţia, diminuă proliferarea fibroblaştilor şi sinteza de mucopolizaharide, scad diapedeza polinuclearelor, diminuă permeabilitatea capilară (inhibă hialuronidaza), se opun formării fibrelor de colagen, scad activitatea fagocitară a sistemului reticuloendotelial. Prin toate aceste proprietăţi glucocorticoizii au efect antiinflamator, anticicatrizant, antisclerogen. Ei inhibă procesele normale de apărare.

Mai semnalăm: inhibarea proceselor de formare a substanţelor de tip histaminic şi serotoninic, acţiunea antiproliferativă prin scăderea numărului de mitoze celulare, acţiunea asupra sîngelui de stimulare a eritropoiezei cu poliglobulie şi de creşterea numărului neutrofilelor, dar cu limfopenie şi enzinopenie. Accelerează maturarea granulocitelor, intervin în procesele de coagulare prin hiperplachetoză şi creşterea ionilor de calciu.

Cortizolul creşte secreţia peptică şi de acid clorhidric a stomacului, favorizînd apariţia ulcerului gastroduodenal şi totodată, creşte apetitul.

Asupra sistemului nervos central are efect excitator.

Cortizolul este inhibitor specific al secreţiei hipofizare de ACTH (feedback negativ specific) şi, în doze mari, inhibitor şi ai celorlalţi tropi TSH, GTH — prin mecanismul de feedback negativ nespecific.

În ţesuturile extrahepatice inhibă utilizarea glucozei, transportul de aminoacizi în ţesuturile proteice şi sinteza de acizi graşi în ţesutul adipos, favorizează proteoliza şi lipoliza. Mecanismul de acţiune apare diferit: hepatic prin inducţie de enzime, iar extrahepatic prin mecanisme care potenţează catecolaminele sau contracarează — insulina. Subliniem deci, că glucocorticoizii, din punct de vedere metabolic, sînt hiperglicemianţi prin favorizarea glicogenezei celulare, a neoglicogenezei hepatice şi diminuarea consumului periferic.

Asupra metabolismului hidroelectrolitic acţiunea glucocorticoizilor este slabă; cresc eliminarea de K şi reabsorbţia de Na la nivelul tubului renal; cresc filtrarea de apă la nivelul tubului distal, producînd un efect diuretic.

Acţiunea asupra calciului se remarcă prin inhibarea osteoblastelor, determinînd pierderea de calciu şi fosfor din oase, favorizînd calciuria.

De asemenea, glucocorticoizii au o puternică influenţă asupra proceselor inflamatorii în sens antiflogistic, ce motivează utilizarea largă în terapeutică.

Acţiunea hormonilor androgeni corticosuprarenali. Principala acţiune a acestor hormoni se manifestă pe sexualizare, participînd — dar cu un coeficient modest —, alături de hormonii gonadici, la definirea caracterelor sexuale. Patologic, direct proporţional cu momentul apariţiei şi intensitatea excesului de sexoizi, apar tulburări ale sexualizării primare şi secundare, mai ales la produşii feminini. Acţiunea lor metabolică se manifestă printr-un puternic rol anabolic proteic, androgenii reţinînd azotul şi utilizîndu-l pentru sinteza proteinelor tisulare. Stimulează osteogeneza, crescînd absorbţia intestinală de Ca şi fixarea lui pe

Scanned with OKEN Scanner

trama proteică a osului. Cresc, de asemenea, conținutul de glicogen al ficatului și au o acțiune sinergică cu a insulinei.

Hormonii sexoizi influențează procesul de creștere, dezvoltînd masa somatică și stimulează în doze mici cartilajele de creștere. În exces îl inhibă.

Au o acțiune tonică și stenică asupra sistemului nervos central, intervin în echilibrul vegetativ al individului. Exercită o puternică acțiune trofică generală.

Hormonii corticosuprarenali, prin multitudinea acțiunii lor, intervin în cele mai importante funcții biologice ale organismului, prezența lor fiind indispensabilă.

Prin rolul pe care-l joacă în metabolismul substanțelor plastice și hidroelectrolitice, ei sînt factori de bază ai procesului de creștere.

Intervenția în procesele de apărare face ca, corticosuprarenala să joace un rol preponderent în procesele de antiagresiune.

Prin hormonii sexoizi corticosuprarenala devine o glandă sexuală accesorie, element cu greutate în fenomenele de diferențiere sexuală, determinînd adrenarha.

Corelația cortico-diencefalo-hipofizo-adrenală face ca funcția glandei să fie permanent sub controlul factorilor intero- sau exteroceptivi, capabili să-i modifice adaptativ secreția, contribuind prin aceasta la integrarea organismului în mediu.

Semnalăm, de asemeni, următoarele caracteristici ale hormonilor sterolici endogeni: traversează bariera hematoencefalică, se fixează pe numeroase structuri nervoase — s-au descris clase de receptori steroizi la nivelul sistemului nervos pentru estrogeni, progesteronă, androgeni, glucocorticoizi și mineralocorticoizi în special în hipotalamus și sistemul limbic —, induc sinteza de proteine „in situ" prin interacțiunea cu receptorii lor specifici și, de asemenea, țesutul nervos conține enzimele necesare biotransformării locale a hormonilor steroizi.

Hormonii sterolici penetrează facil, la nivelul SNC, modulează activitatea electrică a neuronilor și transmisia sinaptică; implică modificări ale permeabilității membranelor, ale metabolismului neurotransmițătorilor și ale concentrației și afinității receptorilor, ca și reglarea enzimatică.

Hormonii sterolici contribuie hotărîtor la maturarea și diferențierea sexuală a sistemului nervos, acționînd asupra creșterii și organizării grupelor celulare specifice.

Un alt rol asupra reglării comportamentului este reprezentat de participarea hormonilor steroizi la reglarea motricității și sensibilității.

Rolul corticosuprarenalei este atît de important și imperios necesar, încît organismul în absența ei nu poate subzista ca entitate vie.

Investigarea corticosuprarenalei. Explorarea funcției și structurii corticosuprarenale are la îndemînă teste nespecifice (împrumutate din medicina generală) și teste specifice endocrine. Dispunem de teste hormonale directe ca: dozarea hormonilor sau produșilor lor de metabolism, în sîngele circulant sau în urină, care la rîndul lor pot fi *bazale* sau *statice*, ce stabilesc starea secretorie existentă într-un anumit moment în

Scanned with OKEN Scanner

condiţii obişnuite, sau *dinamice*, de supresie sau stimulare şi probe metabolice indirecte, prin care evidenţiem şi apreciem efectele hormonilor asupra receptorilor metabolici şi tisulari.

Probele dinamice îşi au argumentarea şi valoarea în aprecierea integrităţii axului hipotalamo-hipofizo-adrenal şi în stabilirea locului leziunii în patologia corticosuprarenală.

Explorarea bazală. A. Investigarea funcţiei mineralcorticoide. a. *Dozarea aldosteronului plasmatic şi a metaboliţilor săi urinari.* Aldosteronul prezintă variaţii mari, ceea ce necesită dozări repetate, succesive la subiectul culcat, după două ore de ortostatism, după administrarea de sare (dacă nu sînt contraindicaţii), pentru a obţine rezultate semnificative.

Valoarea aldosteronului plasmatic (RIA) va fi raportată la normalul laboratorului (Kitul folosit) şi se situează în jur de 2—5 μg/100 ml în clinostatism; creşte în ortostatism şi scade masiv după administrarea de sare (NaCl 2—3 g/24 h). Urinar se pot doza aldosteronul şi tetrahidroaldosteronul (THA) — principalul său metabolit. Se raportează la volumul urinar pe 24 h, valorile normale fiind: aldosteronuria = 5—20 μg/24 h şi THA = 20—60 μg/24 h.

S-a mai folosit dozarea aldosteronului prin testare biologică, apreciindu-se retenţia de Na la animalele suprarenalectomizate.

b. *Activitatea reninei plasmatice (ARP).* Evaluarea ARP reprezintă un criteriu de apreciere a sistemului renină-angiotensină în plasmă. Constă în dozarea RIA a cantităţii de angiotensină produsă pe o unitate de volum şi timp, în condiţii de bilanţ sodic echilibrat, în incubaţie la 37°. În ortostatism valorile sînt de 2—3 ori mai mari decît în clinostatism. Este inidicată în hipertensiunea arterială de diverse cauze.

c) *Ionograma serică şi urinară* (dozarea Na, K, Cl) se bazează pe rolul mineralocorticoizilor în menţinerea echilibrului electrolitic — retenţie de Na şi Cl şi eliminare de K. Dozările urinare ale elctroliţilor au o importanţă mai mică decît cele sangvine în aprecierea funcţiei normale. De asemenea, se apreciază raportul salivar sau urinar între Na şi K, care în mod normal este dublu în favoarea Na (tabel 23).

Tabelul 23

Ionograma serică şi urinară

Electroliţi	Plasmatic		Urinar	Raport urinar şi salivar
	g‰	mEq/l	g/24 h	
Na	3,10—3,40	138—148	4—5	Na/K = 2
K	0,16—0,20	4,5—5,1	2—2,5	
Cl	3,55—3,80	93—105	4,5—5,5	

B. Investigarea funcţiei glucocorticoide. Dozarea urinară a hormonilor glucocorticoizi şi/sau a produşilor lor de metabolism apreciază valoarea lor globală pe 24 h, pe cînd dozarea plasmatică surprinde doar un instantaneu al secreţiei.

Scanned with OKEN Scanner

a. *Cortizolul plasmatic* apreciază cantitativ principalul corticoid circulant (liber sau legat) în momentul recoltării pe fondul unei secreţii ce recunoaşte un ritm circadian, cu valori maxime matinale şi minima vesperală.

Valori normale: — femei în jur de 14 μg/100 ml;
— bărbaţi în jur de 16 μg/100 ml.

b. *17-hidroxicorticosteroizi (17-OH Porter-Silber).* Se dozează în urina de 24 h, hormonii, precursori şi metaboliţi ai glucocorticoizilor; exprimă suma compusului F-cortizol, compusul E-cortizon, compus S-deoxicortizol, tetra-F-tetrahidrocortizol, tetra-E-tetrahidrocortizon şi tetrahidro-S.

Secreţia respectă ritmul circadian cu 2/3 din valoarea totală eliminată diurn (între orele 7—19) şi 1/3 eliminată nocturn (între orele 19—7). Valorile normale variază cu vîrsta (tabel 24).

Tabelul 24

Valorile 17OH (în mg/24h) în funcţie de vîrstă (după I.C. JOB, 1981 — completate cu datele Institutului de Endocrinologie „C. I. Parhon")

Vîrsta	Media valorilor în mg/24 ore	Extremele în mg/24 ore
Pînă la 2 ani	<1	0,2—1,2
De la 2 la 8 ani	1—2	0,5—3
De la 9 ani la pubertate	2,5—3,9	1,5—5,5
La pubertate:		
băiat	4—5	2,1—6,7
fată	2,9—4	2,2—5,4
La adult:		
femeie	3,5—5,5	3—6
bărbat	5—7,5	4,5—8

C. **Investigarea funcţiei sexoide.** a. *17-cetosteroizi totali (17-CS)* sînt cataboliţii hormonali care prezintă funcţia ceto- la carbonul 17. Reprezintă hormonii androgeni de dublă proveniență: adrenală două treimi şi testiculară, o treime. La femeie sursa principală este corticosuprarenala, medulara ovariană în mod normal aducînd în economia organismului doar o mică cantitate.

Eliminările sînt variabile, în funcţie de vîrsta şi momentul intrării gonadei în acţiune (tabel 25).

b. *17-cetosteroizi fracţionaţi (17-CS 3 fracţiuni).* Prin cromatografie se realizează diferenţierea originii diverşilor metaboliţi ce sînt cuprinşi în grupul 17-ceto.

Cea mai uzitată este cromatografia pe 3 fracţiuni:

— fracţiunea I: *dehidrozoandrosteron (DHA)* — produs androgen de origine corticosuprarenală;

— fracţiunea II-a: *androsteron + etiocolanolon (A+E)* — produs androgen de origine principal gonadică şi parţial adrenală. Menţionăm, de asemenea, raportul androsteron/etiocolanolon (A/E), ce reprezintă un indice de virilizare cu valori la femei sub 1 şi la bărbaţi peste 1;

— cea de a treia fracţiune: *11 oxi — 17-CS*, exprimă valoarea metaboliţilor glucocorticoizilor (tabel 26). La adult, fracţiunile reprezintă în

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 25

Valorile 17-Cs (în mg/24h) în funcţie de vîrstă (după J. C. JOB, 1981 — completate cu datele Institutului de Endocrinologie „C. I. Parhon")

Vîrsta	Medie (mg/24 h)	Extreme (mg/24 h)
Înainte de 2 ani	—0,4	0,2— 1,2
De la 2 la 8 ani	0,4—1,2	0,2— 1,8
De la 9 ani la pubertate	1,4—3,6	0,6— 6,2
La pubertate:		
băiat	4,2—6,8	2,2—11,4
fată	2,4—4,6	1,1— 9,8
Adult:		
bărbat	12—15	10—20
femeie	8—10	6—14

Tabelul 26

Valorile cromatografice 17-Cs în mg/24h (după datele Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon")

17—CS 3 fracţiuni mg/24 h	Bărbaţi	Femei	Proporţia
Total	6—8	4—6	
DHA	1—1,4	0,6—1	1
A + E	3—4,2	1,8—3	3
11 OXI	2—2,8	1,2—2	2

ordine: 1. 3, 2 părţi din valoarea totală. Proporţiile prepubertar nu sînt respectate datorită aportului minim sau absent al gonadei. În funcţie de valoarea totală şi cît reprezintă una sau alta dintre fracţiuni, se face diagnosticul diferenţial orientativ în diferite forme de androgenizare, adrenală, ovariană sau mixtă.

Explorarea dinamică. a. *Testul de stimulare a CSR* cercetează capacitatea secretorie, de răspuns, a corticosuprarenalei în condiţiile unui aport suplimentar — exogen de ACTH (natural sau sintetic). Se dozează bazal şi poststimulare, 17OH, 17-CS, 17-CS 3 fracţiuni, cortizolul plasmatic. Răspunsul pozitiv situează valorile iniţiale la o creştere de 200 sau 300% în special a glucocorticoizilor sau a produşilor săi de metabolizare. Face diagnosticul diferenţial de sediu al leziunii în patologia adrenală şi totodată apreciază rezervele de care dispune corticosuprarenala.

b. *Testul de supresie a CSR* se bazează pe capacitatea cortizolului de a produce frenaj corticotrop şi, consecutiv, scăderea secreţiei corticosuprarenale. Se utilizează testul de supresie cu valori mici de dexametazonă (glucocorticoid de sinteză care nu se dozează în urină) 2 mg×2 zile, cu dozarea glucocorticoizilor şi sexoizilor înainte şi după. În mod normal, valorile posttest sînt diminuate cu peste 50% pînă la prăbuşire — test

Scanned with OKEN Scanner

pozitiv. Face diagnosticul diferențial al tipului de leziune hiperfuncțională a corticosuprarenalei.

c. *Testul al metopyron* explorează integritatea axului hipotalamo-hipofizar (rezervele de ACTH), în condițiile unei normalități morfologice a corticosuprarenalei. Metopyronul este inhibitor de 11-beta-hidroxilază și, prin administrarea sa, se obține o blocare a sintezei de cortizol cu defrenarea secreției de ACTH, care stimulează sinteza precursorilor de glucocorticoizi, ce se dozează prin 17-OH (Porter-Silber). În mod normal, creșterea semnificativă a valorilor probează normalitatea funcției hipotalamo-hipofizare și demonstrează existența rezervelor de ACTH.

* * *

Explorarea hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală poate fi completată și cu alte teste ce evidențiază rezerva corticotropă ca: proba la retrohipofiză, la lizin-vasopresină, la insulină sau testul la pirogeni. Toate aceste probe necesită însă o urmărire atentă pentru accidentele sau neplăcerile posibile.

Menționăm că investigarea corticosuprarenală este completată de o multitudine de teste biochimice, radiologice, bioelectrice etc.

PATOLOGIA CORTICOSUPRARENALEI

Patologia corticosuprarenalei determină clinic două mari grupuri nosografice hipercorticismele și insuficiențele corticosuprarenale.

PATOLOGIA HIPERFUNCȚIONALĂ

Din punct de vedere clinic, hipercorticismele înglobează o mare varietate de forme în care elementul comun este secreția în exces a cel puțin unui grup hormonal corticosuprarenal.

Hipercorticismele se pot clasifica după multiple criterii: grupele hormonale secretate în exces, etiologie, patogenie, vîrstă, sex, evoluție clinică etc. Se preferă clasificarea clinico-patogenică ca fiind cea mai cuprinzătoare și mai apropiată de realitatea clinică.

Din complexitatea morfofuncțională a glandei alcătuită din trei zone, fiecare eliminînd un grup hormonal caracteristic, pot decurge următoarele posibilități:

a. hipercorticism global (total), prin secreția în exces a tuturor grupelor hormonale;

b. hipercorticism parțial sau mixt, prin secreția în exces a anumitor hormoni sau grup hormonal.

Hipercorticismul global. Întreaga glandă: glomerulara, fasciculata și reticulata-secretă în exces și simptomatologia este răspunsul și consecința excesului de mineral-, glucocorticoizi și sexoizi adrenali. În această asociere patologică nu toate zonele sînt interesate în mod egal, accentul pu-

Scanned with OKEN Scanner

tînd cădea pe una sau alta din ele, determinînd clinic predominanţe simptomatologice. Etiopatogenic, hipercorticismul global se poate clasifica astfel:

— *primitiv*, în care leziunea — tumoare benignă sau malignă — afectează direct corticosuprarenala; deci, leziune primară — forma autonomă cu independenţă faţă de secreţia de ACTH;

— *secundar*, în care leziunea primitivă se situează în afara corticosuprarenalei, la nivelul uneia din formaţiile de comandă şi control — în special diencefalo-hipofizar — interesarea adrenală fiind secundară prin dependenţă de ACTH.

Clasificarea hipercorticismului global.

- Forme independente de ACTH:
  - — tumori benigne de CSR
  - — tumori maligne de CSR
  - } sindromul Cushing;
  - — iatrogen prin corticoterapia endogenă.
- Forme dependente de ACTH:
  - — leziune hipofizară, prin tumoare bazofilă hipersecretantă de ACTH — boala Cushing;
  - — leziune hipotalamică — sindrom Itenko — Cushing;
  - — leziune paraneoplazică;
    - — tumori bronşice
    - — tumori timice
    - } secretante de ACTH;
  - — tumori pancreatice etc.
  - — hipercorticism reactiv — de antrenament
  - — iatrogen prin ACTH exogen.

Hipercorticismul parţial este determinat de interesarea primară, parţială a glandei cu funcţie în exces a uneia sau a două zone ale corticosuprarenalei, celelalte funcţionînd normal sau în minus. Cauzele pot fi: tumori care să intereseze una din zone sau o tulburare genetică enzimatică care să dreneze biosinteza hormonală spre anumite grupuri în detrimentul altora. Combinaţiile de funcţie în exces pe unele grupuri hormonale cu funcţia normală sau în minus a altora îndreptăţesc şi denumirea de hipercorticism mixt dată hipercorticismelor parţiale.

Formele în care există disocieri de funcţie, unele în exces, altele în minus, mai pot fi numite şi hipercorticisme disociate.

Clasificarea hipercorticismului parţial

a. Sindrom suprarenometabolic parţial:
   - — exces de 17-hidroxilază.

b. Sindrom suprarenogenital:
   - — congenital:
     - deficit de 20-alfa-hidroxilază şi 20-22-desmolază-hiperplazia lipoidică feminizantă;
     - deficit de 3-beta-ol-dehidrogenază şi izomerază — hiperplazia uşoară virilizantă;
     - deficit de 17-hidroxilază — hiperplazie cu hipertensiune, cu hipogonadism sau fără;
     - deficit de 21-hidroxilază — hiperplazie virilizantă cu pierdere de sare;
     - deficit de 11-hidroxilază — hiperplazie virilizantă cu hipertensiune;

Scanned with OKEN Scanner

- deficit de 18-hidroxilază şi 18-dehidrogenază — hipoaldosteronism;
- deficit de 17—20-desmolază — pseudohermafroditism masculin;

— dobîndit:

- tumoare de reticulată.

c. Sindrom suprarenomineral;

- sindrom Conn — tumoare de glomerulară.

Toate formele clinice în care simptomatologia este dominată de tulburări metabolice se situează într-un grup comun; sindromul suprarenometabolic în opoziţie cu sindromul suprarenogenital, care include formele clinice în care predomină simptomatologia sexuală.

Modificările în secreţia corticoizilor tulbură corelaţia dintre hipofiză şi corticosuprarenală. Excesul de glucocorticoizi, în special, inhibă secreţia de ACTH; pe cînd lipsa lor (ca în deficienţele enzimatice) activează secreţia de ACTH. În aceste cazuri, excesul de ACTH va hiperplazia zona intactă a glandei şi-i va intensifica procesul de biosinteză hormonală, care însă, se va drena pe căile permisibile, celelalte fiind interferate prin blocare enzimatică. Astfel, deşi leziunea este primitiv suprarenală (deficit enzimatic), hiperplazia şi hiperfuncţia adrenală sînt secundare excesului de ACTH. Aceste modificări ale corelaţiilor hipofizo-corticosuprarenale sînt bogate în consecinţe atît în ceea ce priveşte diagnosticul diferitelor forme clinico-patogenice, cît şi în atitudinea terapeutică.

Vîrsta la care se instalează hipercorticismul are o deosebită importanţă, aceeaşi formă clinico-patogenică putînd îmbrăca la vîrste diferite aspecte atît de deosebite încît pare că nu este una şi aceeaşi boală.

Fenomenul este uşor de explicat, cunoscînd rolul major jucat de corticosuprarenală în procesele de creştere şi diferenţiere sexuală a organismului.

SINDROMUL CUSHING
(SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC)

Sindromul suprarenometabolic este expresia clinică a hiperfuncţiei corticosuprarenale, a celor trei zone: reticulata, fasciculata şi glomerulara.

În această asociere patologică nu toate zonele sînt interesate în mod egal, în general, accentul căzînd asupra fasciculatei, ceea ce determină o clinică dependentă în special de excesul de glucocorticoizi.

Etiologie. În sindromul suprarenometabolic sînt implicate trei cauze majore:

— tumorile corticosuprarenale primitive, benigne sau maligne, hipersecretante în principal de cortizol;

— producţia excesivă de ACTH, dată prin adenom bazofil hipofizar sau prin dereglarea hipotalamică în secreţia de CRF cu hiperplazie bazofilă hipofizară. Corticosuprarenal duc la hiperplazie bilaterală, consecinţa excesului endogen de ACTH;

— excesul de ACTH — ectopic prin tumori maligne în afara hipofizei corticotrope: cancer bronşic, timic sau pancreatic.

Indiferent de cauză, hiperproducţia adrenală duce la un tablou clinic comun, la care se adaugă sau lipsesc unele particularităţi ce individualizează forma clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Semiologie clinică. *Debutul* este insidios şi necaracteristic, cu: cefalee, astenie fizică şi intelectuală, dureri cu caracter reumatoid, palpitaţii, parestezii, acrocianoză. Asocierea la acest grup simptomatic a unor tulburări ca: tendinţă de îngrăşare, apariţia hipertensiunii arteriale cu caracter oscilant, tulburări gonadale, dereglări de ciclu menstrual, tulburări de dinamică sexuală la bărbat, accentuarea şi apariţia pilozităţii pe alte zone decît normal, duc la o orientare precoce asupra diagnosticului.

Perioada de debut are o durată variabilă, de la cîţiva ani — în formele hiperplazice, la cîteva luni — în formele tumorale primare, după care se instalează perioada de stare, în care simptomatologia devine net caracteristică.

Perioada de stare prezintă o simptomatologie manifestă concretizată prin:

— Adipozitate, care se instalează progresiv, arareori brutal, topografia ei interesînd cu rigurozitate anumite segmente, cuprinzînd faţa, obrajii, bărbia, regiunea submentonieră, elemente ce modifică conturul normal, dîndu-i un aspect rotunjit, umflat, aspect de „lună plină". Gîtul se îngroaşă, devine cilindric, pare scurtat (planşa VI, A, B şi C). Toracele are un aspect globular, cu reliefuri osoase şterse, cu gropile supra- şi infraclaviculare pline, adipomastie. Caracteristic este depunerea adipoasă în regiunea interscapulară superioară, formînd, atunci cînd este bine dezvoltată, un relief de cocoaşe „ceafă de bizon", sau „cocoaşă de dromader". Abdomenul, din cauza obezităţii, ia aspect destins, etalat, voluminos — „abdomen de batracian". Adipozitatea predomină în etajul subombilical, tinzînd să se răsfrîngă sub formă de sorţ şi acoperind, atunci cînd este foarte dezvoltată, pubele şi partea superioară a coapselor. Calitativ adipozitatea are un caracter de fermitate, tonic, ce dă senzaţia de încorsetare, ţesuturile fiind destinse şi tegumentele aderente; nu se poate face pliu. În contrast cu intensitatea şi topografia procesului adipos apar membrele care, nu numai că nu prezintă adipozitate, dar îşi pierd propria grăsime şi apar subţiate. În jurul articulaţiilor mari, şold, centură scapulară etc. apar gropi. Rezultanta combinaţiei — trunchi obez, în care parcă sînt înfipte membrele subţiri, dă un aspect caricatural, dar caracteristic, de „portocală pe ţăcălie". În ciuda aspectului obez (fig. 118), greutatea bolnavului este moderat modificată, fiind o redistribuire a panicului adipos prin transfer după extremităţi pe trunchi — adipozitate centripetă.

— Modificările tegumentare acompaniază cu regularitate sindromul adipos şi devin manifeste prin apariţia striaţiunilor de culoare roz-violacee, numite vergeturi, patognomonice bolii. La începutul bolii discrete şi localizate cu predilecţie pe flancuri şi şolduri, ele devin mai numeroase, mai mari şi diseminate, cu cît boala avansează, zebrînd tegumentele (planşa VI, D). De lungime variabilă — de la 1—2 cm la 10—15 cm — şi lăţime de la cîţiva milimetri la un lat de deget, la palpare dau impresia unei pierderi de substanţă, ceea ce de fapt şi reprezintă, degetul palpator afundîndu-se într-o depresiune. La distensie tegumentul care acoperă striul este subţire şi străveziu, ca o „foiţă de ceapă", ţesuturile subiacente apărînd, prin transparenţă, dînd culoarea roşie violacee a striului. Vergeturile sînt localizate pe flancuri, pornind în mănunchi din regiunea inghinală şi, etalîndu-se în eventai sau flacără pe abdomen, pe şolduri, faţa internă a coapselor, sîn, faţa anterioară a axilei, faţa in-

Scanned with OKEN Scanner

terna a braţelor, zona poplitee. În fazele avansate ale bolii se generalizează.

Reactivitatea tegumentelor este deficitară, plăgile se vindecă cu greutate, se infectează uşor, apar dermatoze trenante, ulceraţii atone, cicatrice întinse, neregulate, se formează cheloid, se pigmentează intens.

Echimozele şi sufuziunile sangvine apar cu uşurinţă, sînt răspîndite în diferite faze evolutive şi dau tegumentelor un aspect murdar, cianotic, marmorat. Acrocianoza este frecventă.

La nivelul feţei apar varicozităţi ale vaselor superficiale: pe pomeţi, bărbie, nas, faţă, avînd un aspect pletoric, congestiv, caracteristic. Acneea este frecvent prezentă, ades intensă şi răspîndită pe faţă, spate, regiunea anterioară a toracelui etc. (fig. 119).

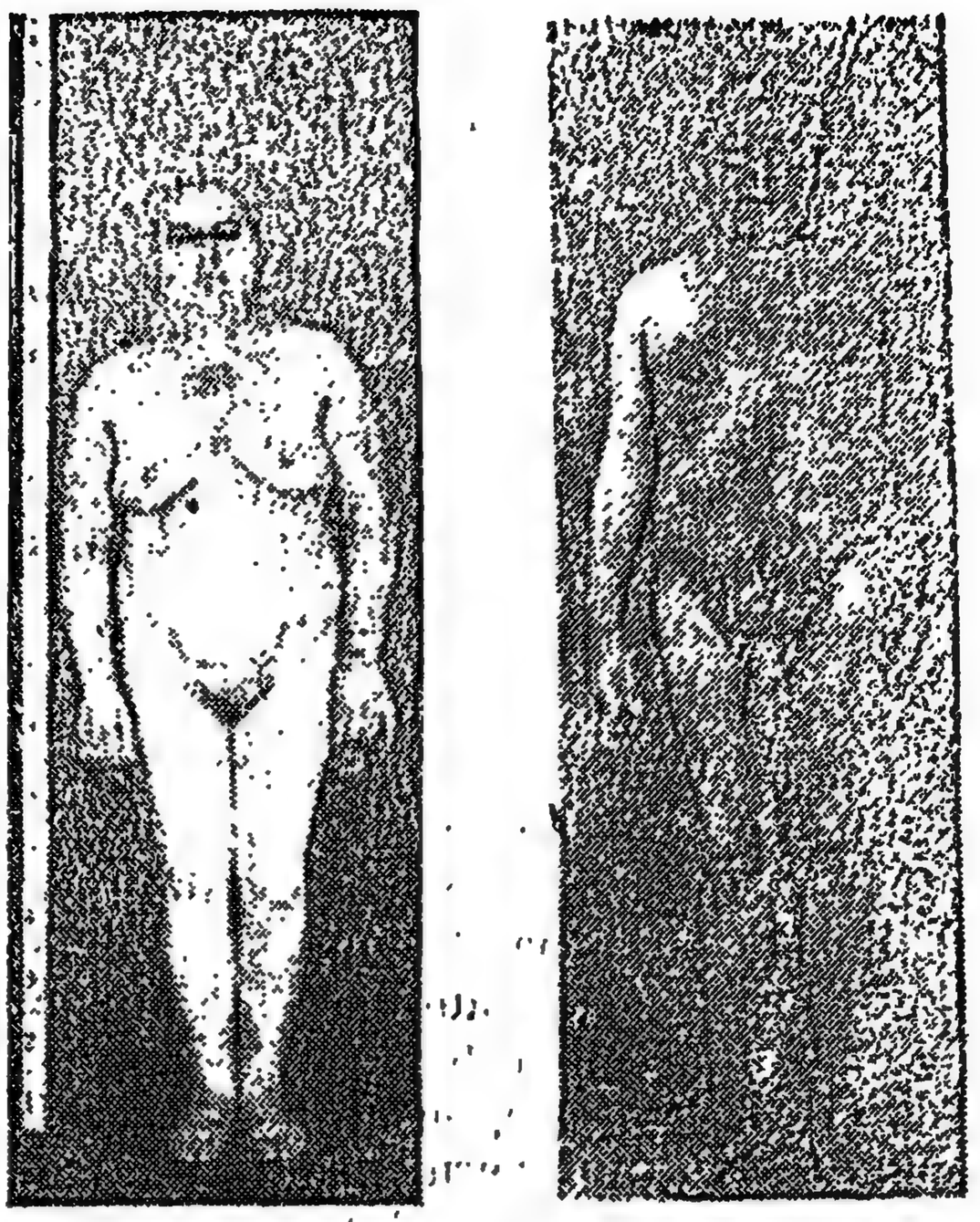


Fig. 118. Sindrom Cushing — aspect constituţional.

— Pilozitatea. La bărbat se constată o intensificare a pilozităţii deja existente (hirsutism), iar le femei devine unul din simptomele principale, pilozitatea luînd caracterele topografice şi cantitatea celei masculine. Firul de păr este de culoare închisă, gros, ondulat şi răspîndit pe faţă, zona pretragiană, buza superioară, regiunea mentonieră şi submentonieră, presternal, periareolar, sîni, linia albă (unindu-se cu pilozitatea pubiană, dînd aspectul romboid de tip masculin), faţa internă a coapselor, fese. Frecvent — alopecie. Unghiile sînt subţiri, cu troficitate deficitară, cu patologie supraadăugată, infecţioasă sau micotică.

— Tulburări osteoarticulare manifestate prin dureri spontane sau induse prin compresia vertebrelor, coastelor, sternului, oaselor lungi. Apar îndeosebi la oboseală, iniţial suportabile şi

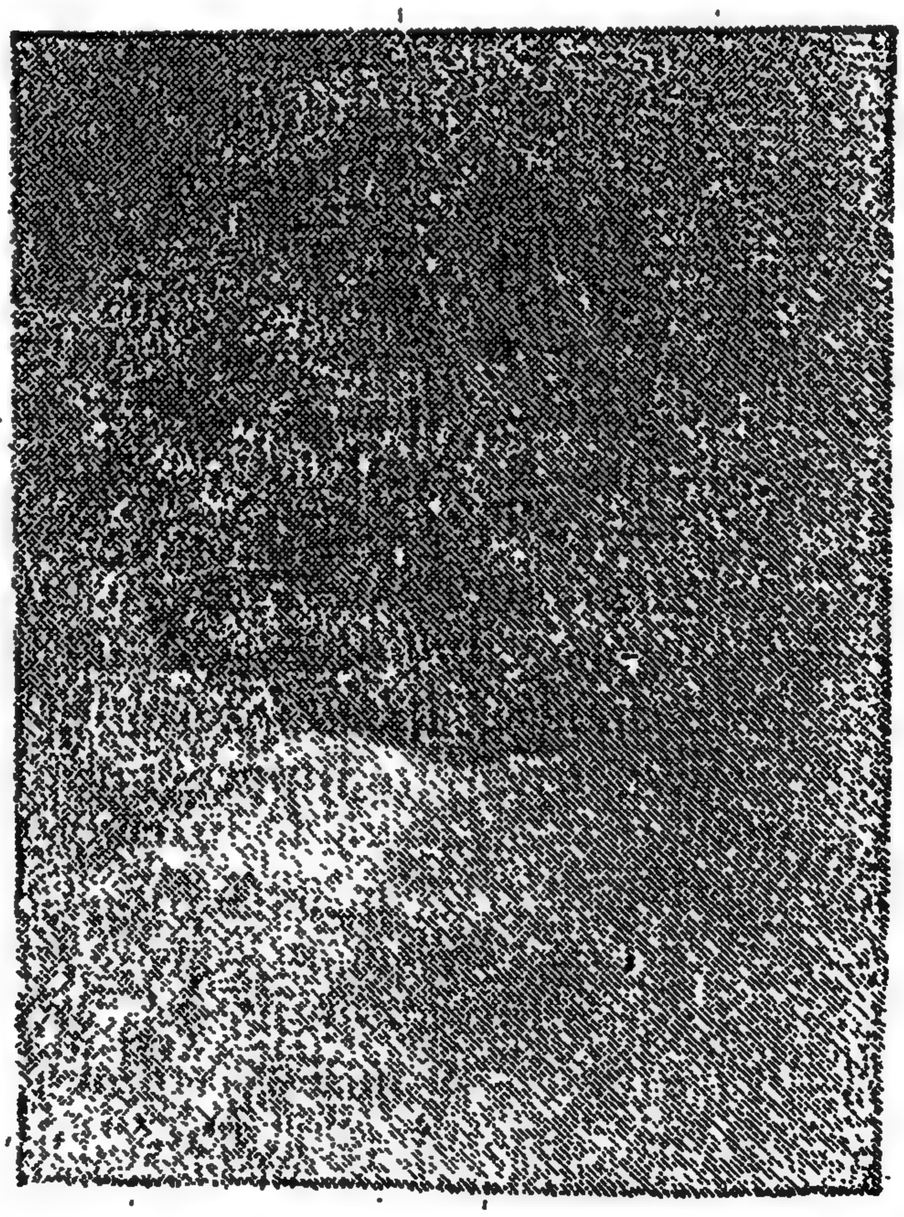


Fig. 119. Acnee la nivelul spatelui.

Scanned with OKEN Scanner

cedînd la odihnă, apoi intense, atroce, făcînd imposibil ortostatismul. Apar modificări de curbură şi lungime ale coloanei vertebrale, cu scăderea în înălţime a bolnavului (prin tasări vertebrale). La traumatisme minime sau mişcări bruşte, alteori spontane, apar fracturi cu evoluţie nefavorabilă, cu refacere greoaie, calusuri vicioase, pseudoartroze. Modificările semnalate sînt consecinţa osteoporozei generalizate.

— Tulburări musculare — caracterizate prin diminuarea maselor musculare, uneori adevărată „topire" musculară interesînd membrele — în special cvadricepsul, abdomenul cu hernii şi eventraţii. Acest element participă alături de redistribuirea adipoasă la realizarea aspectului de „portocală pe scobitori". Forţa musculară este diminuată, astenia fizică severă şi rapidă, fiind regulă.

— Tulburări vasculare: se descriu echimoze, peteşii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, hematemeze, hematurii, melene, uneori masive şi fatale pentru bolnav, consecinţă a unei fragilităţi vasculare severe, ce constituie acest veritabil sindrom hemoragipar.

— Tulburări pulmonare: sînt prezente şi manifestate prin hemoptizie, unică sau repetată, uneori abundentă. Pe fondul unei reactivităţi scăzute pot apărea leziuni asociate (tuberculoză).

— Tulburări cardiace: hipertensiunea arterială este constantă, instalarea ei este precoce, cu creşterea atît a maximei cît şi a minimei, iniţial oscilantă, în timp permanentă şi progresivă. Accidentele vasculare sînt semnalate frecvent. Tulburările coronariene se manifestă prin dese şi intense crize de angor pectoris. Insuficienţa cardiacă este constantă şi direct proporţională cu gravitatea bolii şi întîrzierea curei terapeutice.

— Tulburări digestive: abdomenul apare bombat, datorită stratului adipos supra- şi subombilical şi a hipotoniei şi atrofiei musculare, motiv care face ca palparea viscerelor să se facă cu uşurinţă. Poate apărea, asociere cu ulcerul gastric sau duodenal, melenă.

— Tulburări renale: uneori sînt prezente hematuria, colici renale, eliminarea de calculi. Litiaza renală este frecventă. Apar infecţii urinare.

— Tulburări nervoase şi psihice: în formele severe cu osteoporoză, cu fracturi şi tasări vertebrale, cu modificări ale curburilor, apar sindromul de compresie medulară, cu iritaţie radiculară şi tulburări de sensibilitate.

Manifestările psihice sînt constante, de la labilitate emoţională şi afectivă, la anxietate, depresie, suicid. Prezintă tulburări de memorie, atenţie, concentraţie; uneori apar tulburări cu caracter paranoid.

— Tulburări endocrine asociate: tiroidian, apar elemente de tip hipofuncţional, cu tegumente aspre, uscate, modificări de tranzit etc.

Paratiroidian, prin pierderea de calciu, consecinţă a mobilizării şi eliminării sale, întîlnim hiperexcitabilitate neuro-musculară, cu prezenţa parestezиilor şi a semnelor induse de excitabilitate.

Modificările pancreatice sînt subliniate de semne ca: poliuria, polifagia, polidipsia, obezitatea, ce sugerează diabetul cu rezerve pancreatice, iar slăbirea în greutate, mirosul de acetonă etc, — diabetul cu epuizare pancreatică.

La femei apar tulburări ale ciclului menstrual, cu oligospaniomenoree pînă la amenoree, sterilitate secundară, diminuarea libidoului, frigiditate. Rar se citează hipertrofie clitoridiană.

Scanned with OKEN Scanner

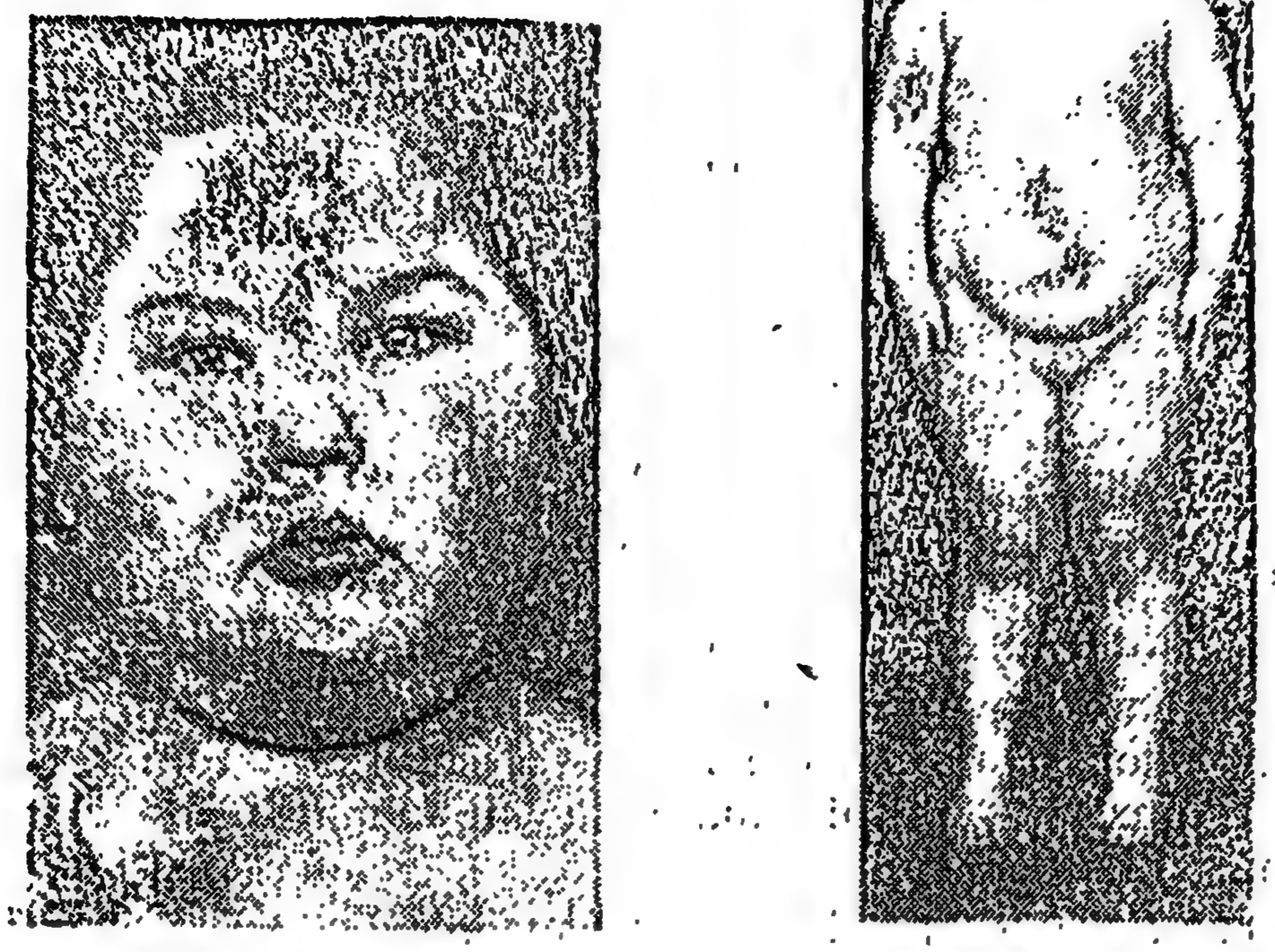


Fig. 120. Hipercorticism la o fetiță de 4 ani.

La bărbat se observă scăderea libidoului, ejaculat tardiv, hipotrofie testiculară cu modificări de spermatogeneză.

Particularități semiologice. a. *La copil* — în mare, simptomatologia este cea a adultului. În particular, excesul de glucocorticoizi, apărînd pe un organism în plin proces de creștere și încă incomplet diferențiat sexual, duce la tulburări profunde morfologice și funcționale. Unele modificări sînt comune sexelor, altele diferă. Creșterea staturală este profund modificată; inițial se notează o accentuare a creșterii, copiii depășind înălțimea celor de o vîrstă cu ei, pentru ca în final, creșterea să se încheie precoce, ducînd la hipotrofie staturală (fig. 120).

Excesul de androgeni va determina tulburări de sexualizare, diferite după sex.

La băiat poate apărea o pseudopubertate precoce, izosexuală, caracterizată prin apariția pilozității cu topografie masculină, dezvoltarea maselor musculare, cu penisul și bursele scrotale hipertrofiate și hiperpigmentate. În schimb, testiculii rămîn mici, sub dimensiunea vîrstei și nu manifestă activitate funcțională.

La fetițe, impregnarea sexoidă duce la o pseudopubertate precoce heterosexuală, cu pilozitate dezvoltată după topografie masculină, clitoris hipertrofic, vagin, uter hipoplazice, menstrele nu apar, sînii nu se dezvoltă, caracterele sexuale cu nuanță masculină substituindu-se celor feminine.

b. *Sindromul Itenko-Cushing* — prin leziune diencefalohipofizară. Prezintă ca particularități semiologice foame exagerată cu tendință la bulimie, ingestie exagerată de lichide, obezitate generalizată exuberantă, depășind adesea dublul greutății normale, pînă la aspect monstruos. Cu-

Scanned with OKEN Scanner

prinde și membrele cu obezitate în pantalon, în manșetă, dînd bolnavului un aspect falstafian. Șorțul abdominal este regulă. Obezitatea are un caracter flasc, hipoton. Se asociază și alte tulburări diencefalice ca: transpirații profuze, modificări termice, tulburări neurovegetative complexe.

Anamneza este un element primordial ce evidențiază antecedente care au dus la afectare diencefalică: tumori diencefalice sau de vecinătate, meningoencefalite, sarcini multiple, proaste obiceiuri alimentare, potomanie, stresul cortical etc.

c. *Boala Cushing — adenomul bazofil hipersecretant de ACTH.* Ținînd seama de rolul ACTH-ului asupra corticosuprarenalei, aspectul clinic, în mare, este asemănător celui descris dar cu unele particularități legate în special de intensitatea unor semne și de gradul lor de evoluție. Semnele induse de hiperfuncția reticularei și glomerularei vor fi mai diminuate, tabloul clinic fiind dominat de semnele datorate hiperproducției cortizolice. Vom semnala intensitatea minimă a sindromului de virilizare, modificări discrete ale tensiunii arteriale, evoluția mult mai lentă a bolii, pigmentația tegumentelor în special la nivelul feței dorsale a articulațiilor interfalangiene, a coatelor, a cicatricelor (exces de MSH).

In cazul tumorilor mixte cromofobo-bazofile, prin volumul lor, se completează tabloul clinic cu elementele sindromului tumoral cu tulburări de tip compresiv optochiasmatic sau cu fenomene de hipertensiune intracraniană.

d. *Hipercorticismul* din leziuni paraneoplazice prin ACTH ectopic. Tabloul clinic este asemănător cu cel din hiperplazia cu ACTH-endogen, cu evoluție mai rapidă, la care se adaugă simptomatologia tumorii-mamă, cel mai frecvent bronșică, timică sau pancreatică.

e. *Hipercorticismul iatrogen* este concesință a medicației excesive și necontrolate cu cortizon sau derivații lor sintetici, într-o serie de boli de tip reumatismal, dermatologic, neurologic, autoimun etc.

Tabloul clinic este asemănător hipercorticismului primar lezional, asociat cu o serie de simptome ce sugerează o hipohipofizie tranzitorie, consecință a feedback-ului nespecific cu inhibiția tropilor hipofizari, cu hipotiroidism și hipogonadism.

Menționăm, de asemenea, hipercorticismul realizat prin administrarea prelungită și în cantitate crescută de ACTH exogen.

Hipercorticismul indus se aseamănă celui endogen hipofizar. Datele statistice legate de vîrstă și sex corelate cu frecvența și forma de hipercorticism sugerează predominanța bolii la femeia adultă (tabel 27) și demonstrează că incidența manifestărilor clinice este foarte variată.

Tabelul 27

Frecvența formei de hipercorticism corelată cu vîrsta de apariție și sexul bolnavilor

Forma	Hiperplazie	Adenom CSR	Carcinom CSR	Ectopic
Vîrsta	ADULT	ADULT	ORICÎND	ADULT
SEX	F M	F M	F M	F M
	4 1	2 1	= =	1 9

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologie. Întreaga simptomatologie descrisă şi caracteristică tuturor formelor de hipercorticism este consecinţa eliminării excesului de hormoni corticosuprarenali în organism.

a. *Tulburări prin exces de mineralocorticoizi.* Excesul de mineralocortcoizi în sînge determină o retenţie crescută de Na şi apă, cu creşterea volemiei şi eliminarea masivă de K cu ruperea echilibrului hidroelectrolitic în diferitele sectoare ale organismului.

Tabelul 28

Incidenţa manifestărilor din hipercorticism (după S. G. Korenman, 1980 — modificat de autor)

Obezitate	95%
Hipertensiune	85%
Modificări glicemice	80%
Tulburări sexuale	76%
Tulburări menstruale	74%
Virilism + acnee	72%
Vergeturi	67%
Atrofie musculară	55%
Osteoporoză	55%
Peteşii, sufuziuni	55%
Gingivoragii	50%
Tulburări psihice	50%
Edeme	46%
Colici renale (litiază)	22%
Edeme	16%

Surplusul de mineralocorticoizi este capabil să producă leziuni vasculare degenerative de tip sclerotic. La acestea contribuie şi tulburările din metabolismul lipidic, ajungîndu-se, în final, la scleroză vasculară. Creşterea volemiei şi scleroza vasculară duc la ischemie renală cu eliminare de renină — factor hipertensiv. Ischemia renală la rîndul ei, ca şi eliminarea de K duc la scleroză renală. Volemia crescută explică hipertensiunea oscilantă din prima fază a bolii, pentru ca apoi, o dată cu instalarea sclerozei vasculare, să fie prezenţi şi ceilalţi factori patogenici ai hipertensiunii. Retenţia în exces a Na şi apei în spaţiul interstiţial determină uneori apariţia de edeme sau a fenomenului de alcaloză, care explică în parte astenia.

Hipokaliemia intracelulară are drept consecinţă scăderea excitabilităţii celulare (modificări de ECG, bradicardie). De asemenea, se blochează utilizarea fosforului în metabolismul glucidic, ceea ce determină scăderea arderilor celulare, deci scăderea cantităţii de energie eliberată de celulă, de unde, tulburări energo-dinamice.

b. *Tulburările prin exces de glucocorticoizi* sînt acelea care domină tabloul clinic şi interesează:

— *Metabolismul proteic.* Cortizolul secretat în exces produce o intensă mobilizare de proteine. La nivelul ficatului, transaminaza hepatică activată de cortizol degradează acizii aminaţi glucoformatori, pînă la acid piruvic, iar acizii cetoformatori pînă la acid alfa-cetoglutamic, acid propionic, acidul beta-oxibutiric. Ca o consecinţă a dezaminărilor se vor elibera şi cantităţi crescute de NH_3. Aceşti produşi în mod normal sînt arşi în mare parte în ciclul Krebs şi, în mai mică măsură, folosiţi în neoglicogeneză sau resintetizarea proteinelor.

În condiţiile de hiperproducţie cortizolică ciclul Krebs este compromis şi excesul de acid piruvic va lua calea inversă Emdenmayer-Hoff a resintezei glicogenului. În felul acesta majoritatea materialului rezultat din proteine va fi transformat în glicogen (neoglicogeneză) ce va umple ţesuturile de depozit.

Excesul de cataboliţi rezultaţi din dezaminarea aminoacizilor cetoformatori, neputîndu-se arde în totalitate în ciclul lui Krebs, iau calea sintezei de grăsimi (neolipogeneză).

Scanned with OKEN Scanner

Surplusul de NH_3 este transformat în acid uric, uree și azot neproteic, fiind eliminați prin urină.

Consecințele clinice ale mobilizărilor de proteine, a acțiunii catabolice proteice și antianabolice vor fi: topirea maselor musculare și legat de ea astenia, topirea tramei proteice a osului cu diminuarea plajei osteoide și deci, incapacitatea fixării calciului, osteoporoză. Vasele, cele mici în special, pierd proteina cimentului intercelular, ceea ce explică fragilitatea vasculară cu sindromul hemoragipar. Globulele albe își pierd și ele proteinele, sînt în felul acesta distruse — leucopenie și enzimopenie, ceea ce duce la scăderea capacității de apărare a organismului și creșterea gama-globulinelor care transformate hepatic în angiotensinogen explică alături de renină creșterea factorilor hipertensinogeni. La nivelul tegumentelor apariția vergeturilor se explică prin mobilizarea proteinelor tisulare.

— *Metabolismul glucidic.* Prezența în exces a cortizolului duce la hiperglicemie prin următoarele mecanisme:

1. activarea absorbției glucozei la nivelul mucoasei intestinale;
2. inhibarea hexochinazei — enzimă care permite conjugarea glucozei cu fosforul sub forma complexului — glucozo-6-fosfat, formă sub care este utilizată de celulă fie în ardere, fie în sinteza glicogenului — ceea ce face ca glucoza să nu intre în celulă ci să rămînă în circulație;
3. activarea glucozo-6-fosfatazei — enzimă care desface glucozo-6-fosfatul format în procesul de degradare a glicogenului, în glucoză, pe care o aruncă în circulație reținînd P în celulă;
4. de asemenea, în procesul de neoglicogeneză din acid piruvic, parte din glucoză ajunsă în stadiul de glucozo-6-fosfat este pusă în circulație și numai în parte transformată în glicogen;
5. în final, apare scăderea arderilor tisulare prin tulburarea ciclului Krebs, ceea ce menajează consumul de glucid.

Hiperglicemia, la rîndul ei, are o serie de consecințe: contribuie la formarea de lipide, neolipogeneză, și în felul acesta, la obezitate; determină diabetul chimic „sterolic" care în final, cointeresează pancreasul insular ce trece de la faza de stimulare funcțională la epuizare, prin suprasolicitare și apariția unui diabet pancreatic.

— *Metabolismul lipidic.* Cortizolul în exces mobilizează lipidele din anumite segmente — extremități — și le redistribuie topografic, crește sinteza de lipide prin lipogeneză din ultimii produși de degradare a lipidelor mobilizate, cît și din glucide — neolipogeneză. Ambele procese sînt patronate de insulină. Hipertonia pancreatică din fazele de stare a bolii favorizează sinteza de lipide, iar epuizarea pancreatică din faza terminală explică marasmul metabolic și emacierea bolnavilor.

Excesul de lipide și colesterol va determina fenomene aterosclerotice, care contribuie, alături de celelalte procese descrise, la sindromul vascular.

Alte consecințe ale excesului de glucocorticoizi sînt date de acțiunea lor sinergică cu a hormonilor mineralocorticoizi, din acțiunea lor combinată rezultînd o intensificare a tulburărilor amintite.

Acțiunea proimflamatorie exacerbată de prezența în exces a cortizolului scade rezistența organismului, favorizînd infecțiile care pot evolua dezastruos.

Efectul mezenchimostatic și de diminuare a proliferării fibroblastice explică încetinirea proceselor de cicatrizare și reparație, plăgile atone etc.

Scanned with OKEN Scanner

c. *Tulburări prin exces de sexoizi.* Secreţia în exces a androgenilor adrenali, hormonii cu puternică acţiune virilizantă, va modifica în sensul respectiv organismul pe care-l invadează.

La femeie vor apărea fenomene de masculinizare, cu pilozitate cu caracter viriloid, acnee, seboree, alopecie şi modificări ale organelor genitale externe cu hipotrofia tractului genital extern, hipertrofie clitoridiană, hipotrofia sînilor etc.

La bărbat androgenii nu fac altceva decît întăresc caracterele viriloide. Modificările produse sînt direct proporţionale cu cantitatea de androgeni secretată şi cu cît vîrsta la care apar este mai plastică.

Hormonii androgeni au o puternică acţiune anabolică şi proteică, interferînd şi contracarînd efectele catabolice şi antianabolice ale cortizolului. Aceasta explică de ce striurile violacee sau alte fenomene de tip distrucţie proteică pot să fie discrete sau să lipsească.

d. *Tulburarea corelaţiei hipofizo-corticosuprarenale.* Excesul de cortizol, în funcţie de cantitate, inhibă hipofiza; excesul moderat determină inhibiţia electivă a andrenocorticotropului, pentru ca în cantităţi masive să inhibe întreaga secreţie de tropi hipofizari. Consecinţele acestui feedback global negativ nespecific hipofizar sînt tulburările care apar în funcţia celorlalte glande endocrine. Inhibiţia TSH-ului atrage scăderea captării iodului de către tiroidă şi astfel diminuarea biosintezei hormonilor tiroidieni. La aceasta se adaugă şi capacitatea cortizolului de a bloca conversia periferică a T_4 în T_3, explicînd asocierea fenomenelor de hipotiroidie. Frenarea gonadotropilor explică tulburările în funcţia gonadică: la femeie diminuarea pînă la încetarea funcţiei ovariene cu tulburări de menstră pînă la amenoree, cu anularea ovulaţiei; la bărbat tulburări ce interesează atît spermatogeneza, cît şi funcţia leydigiană cu alterarea trofică a testicului.

Investigaţii. a. *Explorarea morfologică a corticosuprarenalei* are drept scop localizarea tumorii, evidenţierea dimensiunilor ei, aspectul glandei contralaterale sau evidenţiază hiperplazia bilaterală. Se uzitează: radiografia renală simplă; urografia — suficientă pentru a evidenţia masa suprarenală, eventualele calcificări sau litiaza renală; retropneumoperitoneul simplu sau combinat cu urografie, arteriografia şi/sau flebografia ce dă imagini precise a fiecărei suprarenale şi conexiunilor lor vasculare, cu vizualizarea tumorilor de mici dimensiuni; scintigrama cu iodcolesterol care evidenţiază tumoarea, dar dă date insuficiente asupra corticosuprarenalei contralaterale şi tomografia computerizată — metodă precisă şi suficientă pentru a descoperi tumori suprarenale cu diametrul peste 1 cm (fig. 121).

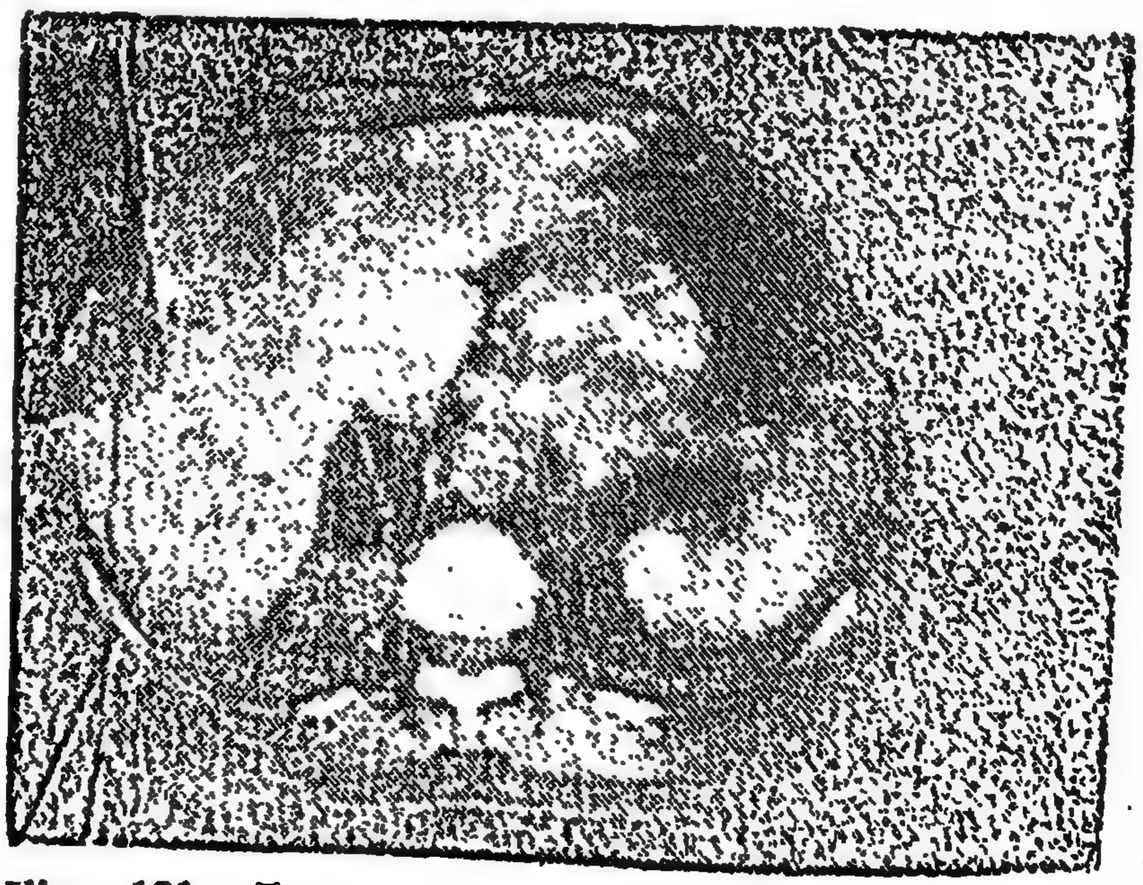


Fig. 121. Tumoare suprarenală evidenţiată prin tomografie computerizată.

b. *Explorarea funcţiei*

Scanned with OKEN Scanner

mineralcorticoide. Dozarea aldosteronei remarcă valori ridicate în special în leziunea primară. Aprecierea electroliților evidențiază hipernatremie și hipercloremie cu hipokaliemie, hiponatriurie și hipoclorurie cu hiperkaliurie. Raportul Na/K urinar și salivar este scăzut.

Ca o expresie a modificărilor electrolitice, în special a hipokaliemiei sînt alterările ECG cu PQ scurtat, QT alungit, QRS de amplitudine crescută, ST subdenivelat, T aplatizat sau inversat, unda U vizibilă.

c. *Explorarea funcției glucocorticoide* se efectuează în condiții bazale și dinamice.

• Bazele. Dozarea 17-OH arată valori crescute în hiperplazia corticosuprarenală, excesive în tumoarea corticosuprarenală, scăzute în hipercorticismele iatrogene. Cortizolul plasmatic dă rezultate asemănătoare 17-OH. Ritmul circadian este păstrat în hipercorticismul reactiv și hiperplazic și absent în cel tumoral primar.

Excesul de cortizol scade numărul de eozinofile în sîngele circulant (normal 100—300 eozinofile pe mm^3).

Glicemia de bază este crescută la limita superioară sau peste. Testul de încărcare la glucoză (prelungit la 5 h) evidențiază fazele cointeresării pancreatice pe parcursul bolii:

— de hipertonie pancreatică cu pantă ascendentă rapidă și semnificativă și cu pisc hipoglicemic precoce și marcant;

— de astenie pancreatică cu pantă ascendentă prelungită, cu panta descendentă lentă și croșet hipoglicemic tardiv, dar suficient, de diabet sterolic (chimic) cu valoarea glicemiei adunate la ora întîia și a doua, în teste repetate, peste 3 g;

— de epuizare pancreatică cu curbă plată la valori mari, cu pantă descendentă lentă, nesemnificativă, ce arată pancreatizarea diabetului.

La testul hipoglicemiei provocate la insulină curba glicemiei coboară foarte puțin, revenirea la valoarea de bază fiind rapidă.

Dozarea acidului lactic și piruvic evidențiază valori ridicate. Proteinele totale sînt sub valoarea normală datorită hipercatabolismului proteic.

Colesterolul și lipemia sînt crescute.

• Explorările dinamice fac diagnosticul diferențial al formelor etiopatogenice de hipercorticism.

Testul de supresie la dexametazon 2 mg × 2 zile cu dozarea pre- și postadministrare a 17-OH și cortizolului plasmatic arată valori scăzute cu peste 50% doar în hipercorticismul reactiv. Celelalte forme sînt neinfluențate.

La testul de inhibiție cu dexametazon, 8 mg × 2 zile, valorile scad cu 50% în hipercorticismele secundare de cauză hipofizară cu hiperplazie adrenală și absența inhibiției în cele de origine primară (tumorală) corticosuprarenală (autonomie funcțională).

d. *Explorarea funcției sexoide* evidențiază valori crescute a 17-Cs în hipercorticismul hiperplazic, excesive în tumorile suprarenale, cu creșterea fracțiunilor DHA și mai ales 11-oxi pe cromatogramă.

e. *Dozarea ACTH-ului*. În adenomul bazofil hipofizar, valorile sînt crescute, excesive în Cushingul paraneoplazic, scăzute sau nedozabile în leziunea tumorală primară, scăzute în hipercorticismul iatrogen.

Investigațiile biochimice și hormonale sînt completate de examene radiologice: radiografia de șa turcească care poate fi modificată în tumorile mixte, radiografia scheletului care evidențiază osteoporoza (fig. 122), eventual fracturi, pseudoartroze, litiază renală etc.

Scanned with OKEN Scanner

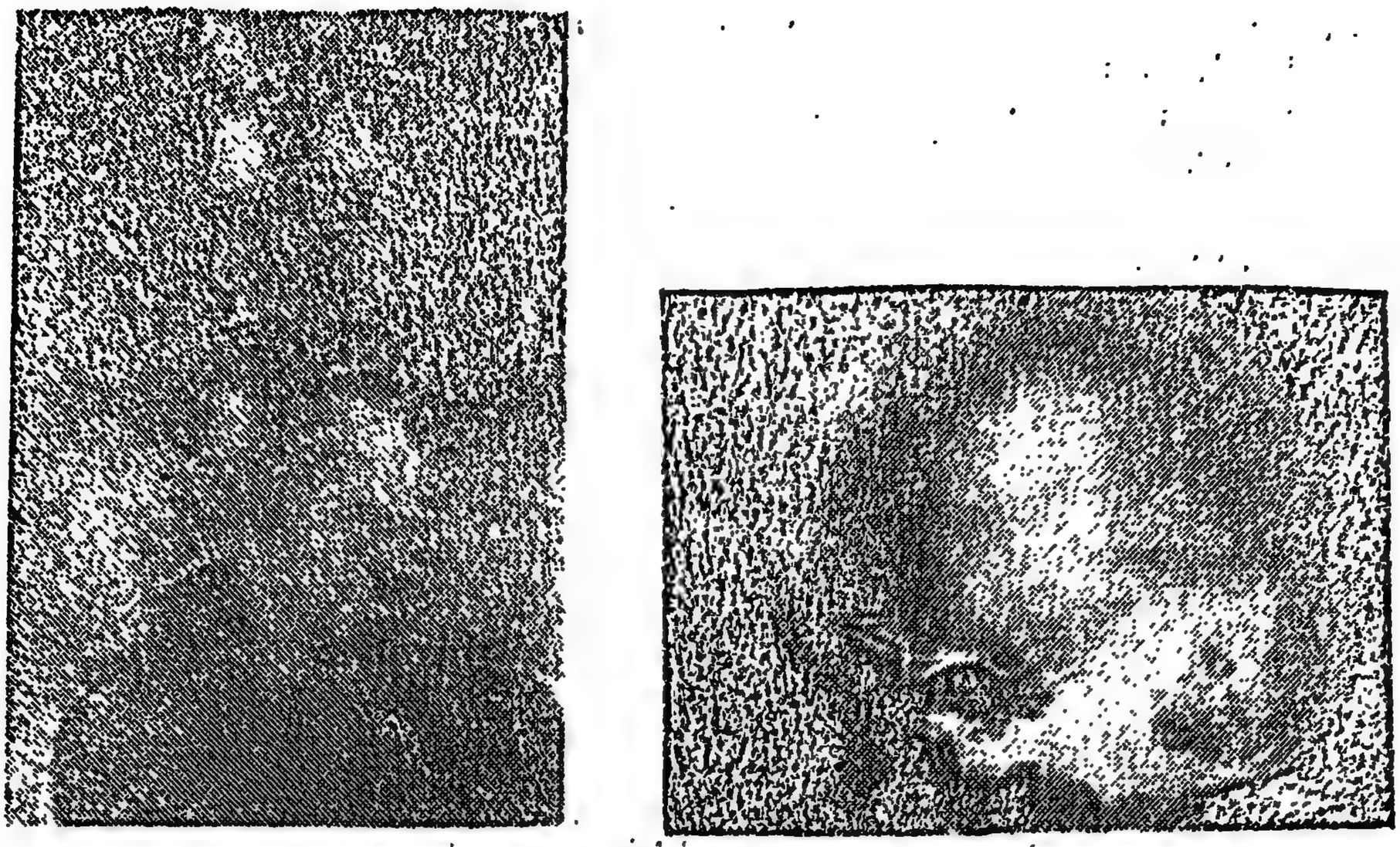


Fig. 122. Osteoporoza la :
1 — coloana vertebrală şi *2* — calota craniană.

Diagnosticul diferenţial al formelor de hipercorticism. a. In leziunea primară corticosuprarenală prin adenom sau carcinom apare un tablou clinic, hormonal şi biochimic complet.

Adenomul de CSR este frecvent la adult, dublu în rîndul femeilor, faţă de bărbaţi. Carcinomul poate apărea oricînd, cu frecvenţa crescută la copil în proporţie egală între sexe şi debut zgomotos.

Tabloul clinic reprezintă suma efectelor tulburărilor metabolice, consecinţa tuturor grupelor hormonale, asupra întregului organism, prezentînd: sindromul tegumentar, adipos, osos, muscular, hiperglicemiant, vascular, de virilizare. Toate modificările pot avea intensităţi maxime.

Din punct de vedere hormonal, ACTH-ul are valori foarte mici, practic nule, prin inhibiţia dată de cortizol; 17-OH, 17-CS, cortizolul plasmatic au valori crescute sau excesive, cu ritmul circadian absent sau inversat.

Nu răspunde la testul de supresie cu dexametazonă, nici la testul de stimulare cu ACTH, datorită autonomiei funcţionale a tumorii (fig. 123).

Investigaţiile de vizualizare a corticosuprarenalei evidenţiază unilateral, foarte rar bilateral, existenţa tumorii, cu atrofia glandei contralaterale.

b. In leziunea secundară corticosuprarenala cu afectare primară hipofizară sau diencefalo-hipofizară, datorită acţiunii diferenţiate a ACTH-ului asupra zonelor adrenale, modificările morfologice şi hormonale au o cloratură aparte cu predominanţa acelora date de glucocorticoizi şi, în mică măsură, de mineralocorticoizi sau androgeni. Clinic se pot aspcia fenomenele de tip tumoral (hipofizar) sau hipertensiune intracraniană şi tulburări neurovegetative diverse şi intense (hipotalamice). Hormonal, secreţia de ACTH este crescută cu 17-OH, cortizol plasmatic

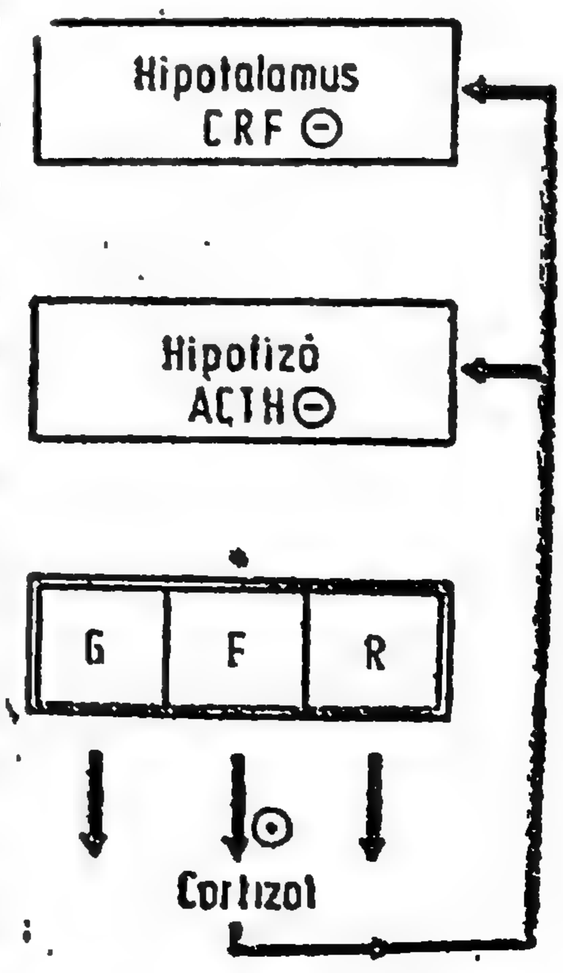


Fig. 123. Hipercorticism prin leziune primară.

Scanned with OKEN Scanner

ridicat, modificările 17-CS și a electroliților fiind moderate (fig. 124) și (fig. 125). Ritmul nictemeral este păstrat.

Răspunsul la testul de supresie cu dexametazonă (8 mg × 2 zile) este pozitiv.

Leziunea este majoritar întîlnită la adult, predominînd la femei 75—80%, debut insidios.

Morfologic suprarenal apare hiperplazie bilaterală.

Tablou clinic și morfologic asemănător realizează și administrarea excesivă și prelungită de ACTH exogen (în scopuri terapeutice).

c. Excesul de ACTH ectopic secretat de formațiuni tumorale bronșice, timice sau pancreatice adaugă tabloului clinic de hipercorticism hiperplazic suprarenal, tabloul factorului etiologic. Este afectat în special sexul masculin, și are o instalare cvasirapidă. Tabloul hormonal este asemănător celui din hipercorticismul adenomului bazofil hipofizar (fig. 126).

d. Hipercorticismul iatrogen prezintă simptomatologia clasică manifestată prin sindrom distructiv proteic și glucoformator, cu minimum sau absența elementelor clinice de tip mineral sau sexoid. Întîlnit la toate vîrstele prin tratament intempestiv cu corticoizi sau derivații lor duce la blocaj hipofizar și atrofie suprarenală (fig. 127).

Aprecierea cantitativă a valorilor de ACTH sau cortizol arată valori modice sau absente. La testul cu ACTH inițial răspunsul este negativ, dar se poate pozitiva prin întreruperea corticoizilor exogeni și prelungirea administrării de ACTH (se dă posibilitatea refacerii morfologice corticosuprarenale). În funcție de durata și intensitatea terapiei cortizolice se obține o hipohipofizie globală tranzitorie prin feedback nespecific cu secreție diminuată de tropi și hormoni ai glandelor țintă (fig. 128). Clinic hipercorticismul este însoțit de fenomene de hipotiroidism și hipogonadism ades sever.

e. Hipercorticismul reactiv sau benign se caracterizează printr-o hipertonie a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, cu valori mo-

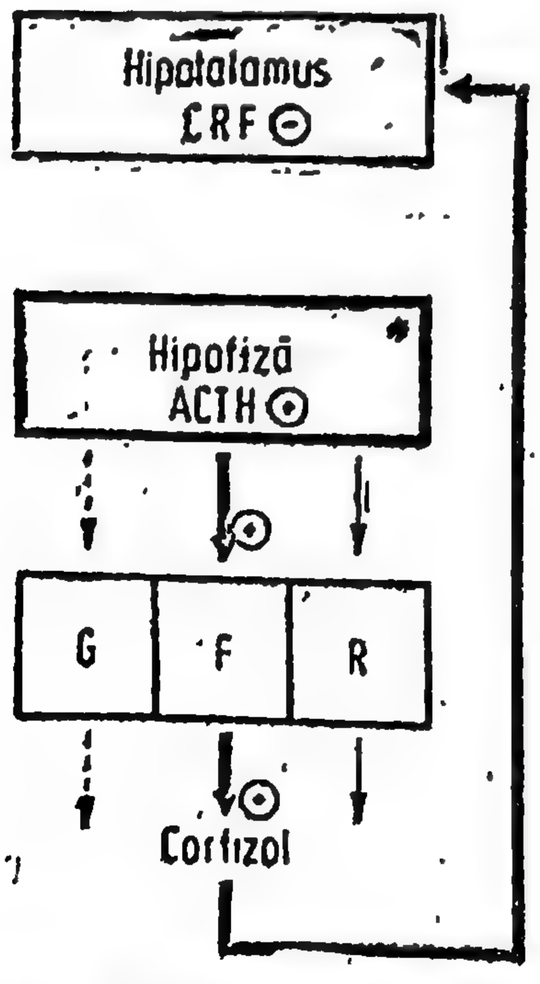


Fig. 124. Hipercorticism prin leziune hipofizară.

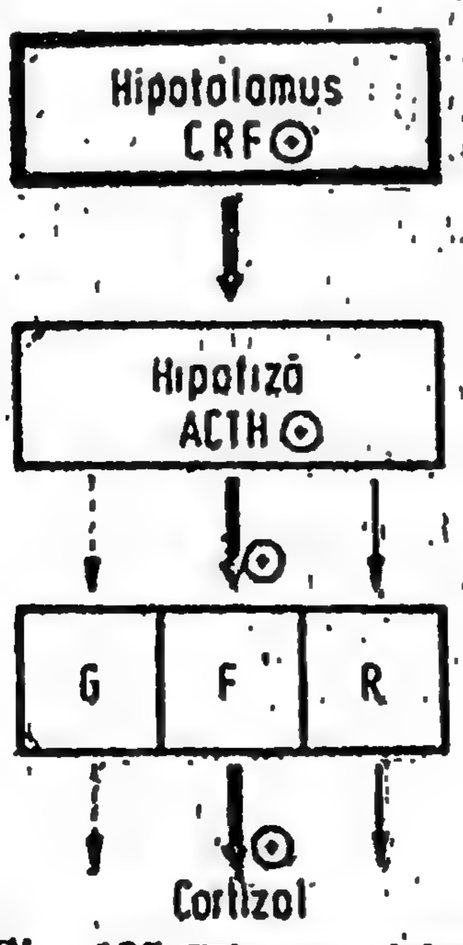


Fig. 125. Hipercorticism prin leziune hipotalamică.

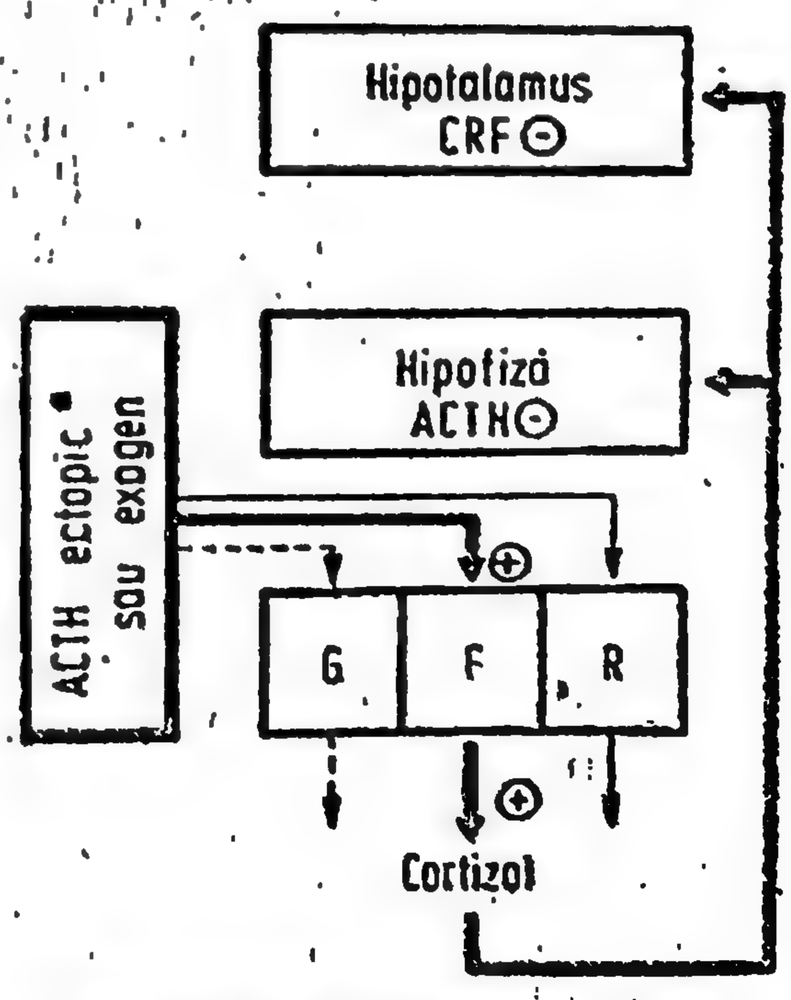


Fig. 126. Hipercorticism prin ACTH ectopic sau exogen.

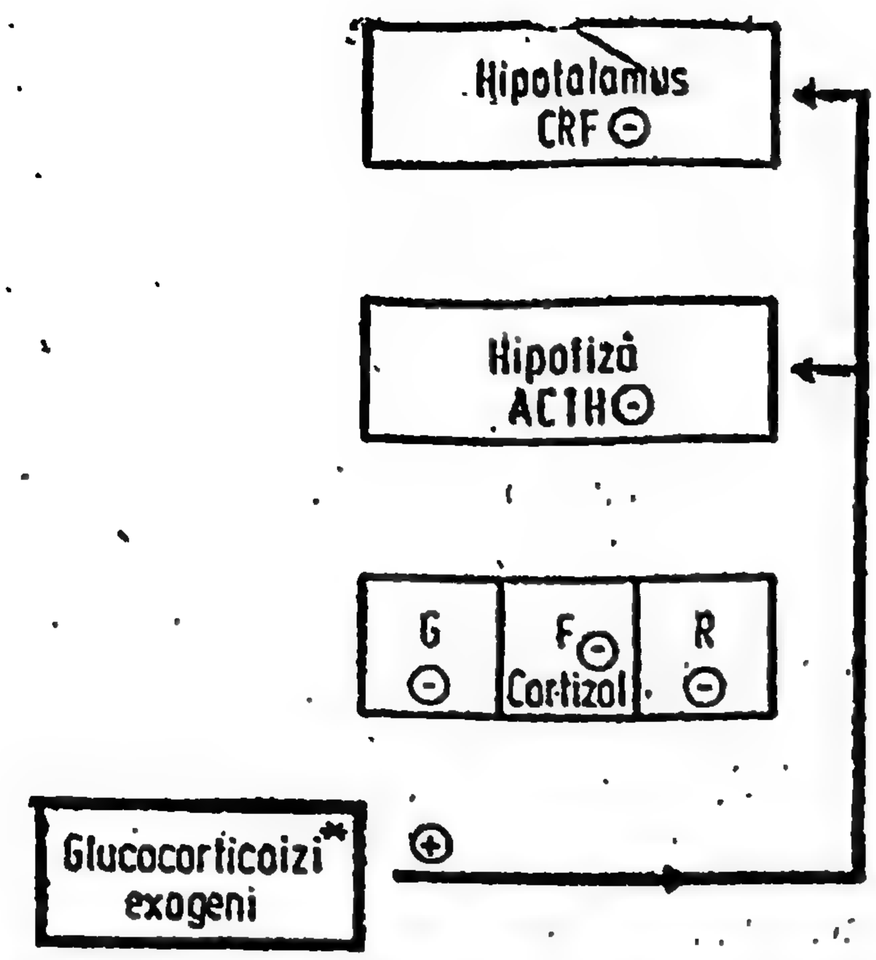


Fig. 127. Hipercorticism iatrogen prin exces de glucocorticoizi.

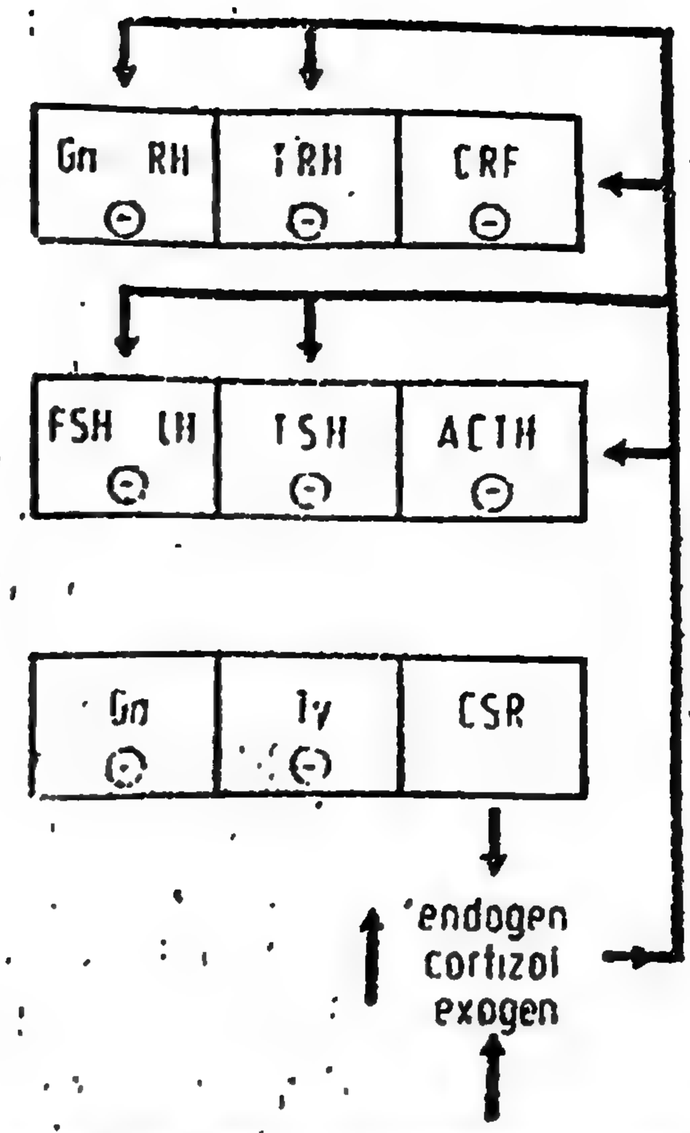


Fig. 128. Hipercorticism cu hipofizie tranzitorie.

derate ale ACTH-ului și glucocorticoizilor, cu ritmul nictemeral păstrat și cu răspuns pozitiv la supresie cu dexametazon 2 mg × 2 zile (fig. 129). Elementele clinice sînt minime. Frecvent este o reacție la supraalimentație, efort fizic, stres, pubertate etc.

Diagnostic diferențial. Sindromul suprareno-metabolic trebuie diferențiat, în primul rînd, de sindromul suprareno-genital. În această ultimă categorie clinică tabloul este dominat de semnele de virilism sau intersexualitate, cu anomalii ale tractului genital extern sau intern, absența hipertensiunii și a patologiei vasculare, cantitate exagerată de 17-cetosteroizi și valoarea normală sau scăzută a 17-OH; obezitatea lipsește sau este moderată.

Se face diagnosticul diferențial cu obezitatea copilului și adultului prin absența semnelor clinice tipice: striuri, osteoporoză, HTA, prin topografia obezității și valorile hormonale normale. Se ia în discuție, în primul rînd, obezitatea prin creșterea aportului caloric, caracterizată clinic prin apetit excesiv. Cel mai frecvent — consecința stărilor hipoglicemice

	ACTH	Cortizol	17-OH	Dexamet 2mg×2	Dexamet 8mg×2	Testul la metopiron
Hiperplazie bilaterală prin exces de ACTH	↑	↑	↑	−	+	+
Tumoare corticosuprarenală	↓	↑	↑	−	−	−
Reactiv	↑	↑	↑	+	+	+

Fig. 129. Dinamica secreției hormonale corticoide în diverse forme de hipercorticism.

Scanned with OKEN Scanner

(obezitatea hipotalamică, psihogenă, idiopatică, diabetul zaharat etc.).

Menționăm obezitatea din alcoolism, factor stimulativ al apetitului, cauză de hipoglicemie și bagaj caloric masiv.

În al doilea rînd, sînt obezitățile din insuficiența tiroidiană și/sau gonadică caracterizate prin aport caloric normal, dar cu scăderea semnificativă a consumului de energie.

De un deosebit interes patogenic și practic este sindromul adiposo-genital al copilului care se transformă în sindrom Cushing, după pubertate (M. Pitiș). Diagnosticul diferențial se bazează pe existența prealabilă a sindromului adiposo-genital.

S-ar mai putea face diagnosticul diferențial cu sindromul Morgagni, sindromul Stewart-Morel, în care se găsesc însă modificări osoase caracteristice, tulburări menstruale, polifagie, poliurie, scăderea toleranței la glucide, uneori HTA. Radiografia craniană cu hiperostoză frontală și eliminările suprarenale normale pun diagnosticul.

Mai poate fi luată în discuție obezitatea osteoporotică senilă. Condițiile de apariție, prezența în tabloul clinic și a altor semne de bătrînețe și absența semnelor din hipercorticism servesc la stabilirea diagnosticului.

Evoluție și prognostic. Boala, fiind cronică și evolutivă, necesită un tratament eficient și instituit precoce, în special în formele tumorale corticosuprarenale. În caz contrar, în 70% din cazuri, moartea bolnavului se produce în jurul a cinci ani de la punerea diagnosticului. Rareori se realizează o evoluție alternantă cu agravări și remisiuni, uneori mult prelungite în timp.

Prognosticul este în funcție — în mare măsură —, de precocitatea diagnosticului, de momentul și eficiența tratamentului instituit. Cel mai întunecat sînt prognosticul hipercorticismului prin carcinom și a celui din sindromul Itenko-Cushing.

Bolnavii sînt pierduți cel mai frecvent prin accidente cardiovasculare: edeme pulmonare acute, hemoragie cerebrală, asistolie, sindrom hemoragipar.

Rezistența extrem de scăzută la infecții înlesnește apariția bronhopneumopatiilor, septicemiilor etc.

Tratamentul hipercorticismului metabolic are drept scop diminuarea pînă la anulare a intoxicației cortizolice (aducerea la valori diurne normale), eradicarea cauzelor etiologice (adenoamele hipofizare, corticosuprarenale sau ectopice etc.) și reechilibrarea sau ameliorarea tulburărilor metabolice și morfologice induse.

Mijloacele terapeutice uzitate, chirurgicale, chimice, izotopice sau prin iradiere externă sînt individualizate după forma de hipercorticism, după vîrsta bolnavului, după gravitatea complicațiilor.

— În leziunea primară corticosuprarenală prin adenom sau carcinom indicația intervenției chirurgicale cu suprarenalectomie de partea afectată reprezintă regula.

Rareori, dar mai des în carcinoame, putem găsi formațiuni tumorale bilateral.

Suprarenalectomia în această formă este precedată, însoțită și urmată de tratament substitutiv cortizolic inițial masiv, în timp moderat, datorită posibilității instalării insuficienței corticosuprarenale acute, prin atrofia glandei contralaterale dată de blocajul secreției de ACTH de către excesul de glucocorticoizi ai corticosuprarenalei tumorale.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, pe lîngă dozele substitutive cortizolice se pot administra corticotrofine pentru refacerea morfologică a glandei atrofiate.

Preoperator, în formele inoperabile sau în cele cu metastaze se foloseşte terapia cu O'p'DDD (Mitotane), agent corticosuprarenal citotoxic cu acţiune specifică la nivelul zonei fasciculate. Menţionăm toxicitatea sa crescută şi toleranţa diminuată dînd greaţă şi vomă. Se dă în doze divizate 2—16 g/zi. Are un efect tranzitoriu asupra tumorii.

Dozajul şi reacţiile adverse pot fi reduse prin administrarea concomitentă a O'p'DDD-ului, a aminoglutethimidei, produs ce inhibă biosinteza tuturor zonelor corticosuprarenale, cu toxicitate redusă. Ca reacţii adverse semnalăm: dezvoltarea unei guşi şi a dermatitei maculare ce dispare însă spontan. Se administrează în doze divizate, totalizînd per zi 1 g.

— În hiperplazia bilaterală suprarenală, prin exces de ACTH endogen, terapia se adresează atît nivelului hipofizar cît şi celui suprarenal.

Suprarenalectomia bilaterală totală în doi timpi este urmată de rezultate bune, anulînd superproducţia de cortizol. Excepţie fac cazurile (foarte rare) cu ţesut suprarenal accesoriu sau aberant. Suprarenalectomia unilaterală însoţită de suprarenalectomie subtotală (aproximativ 9/10) de partea opusă a fost în mare abandonată, datorită procesului ridicat de infarct al bontului sau de hiperplazie cu transformare adenomatoasă. Intervenţia se efectuează sub tratament masiv cortizonic, ca apoi permanent să se facă suplinirea gluco- şi mineralocorticoizilor conform schemei din boala Addison.

După suprarenalectomie, în 20% din cazuri, după 7—15 ani, poate apărea sindromul postadrenalectomie descris de Nelson, caracterizat prin exces de ACTH şi beta-MSH, care induce o pigmentaţie intensă, generalizată, maronie, a tegumentelor şi lărgirea fosei hipofizare, uneori masiv cu fenomene de compresie chiasmatică. Suprarenalectomia este socotită tratament primar în 60% din cazuri.

Ca tratament al bolii Cushing în unele cazuri sau ca măsură de prevenire a sindromului Nelson, se utilizează iradierea externă a hipofizei prin roentgenterapie convenţională, cobalt., accelerator linear sau rază protonică ori internă, prin itriu (90) sau aur radioactiv.

Preoperator sau ca terapie de însoţire, în cazurile cu iradiere, se folosesc inhibitori corticosuprarenali ca: metyrapone 250—750 mg de 2—3 ori pe zi şi/sau aminoglutethimide 250 mg de 3 ori pe zi (fig. 130).

O achiziţie recentă este ciproheptadina, antagonist de serotonină şi histamină, care printr-un mecanism incomplet elucidat scade hipertonia axei hi-

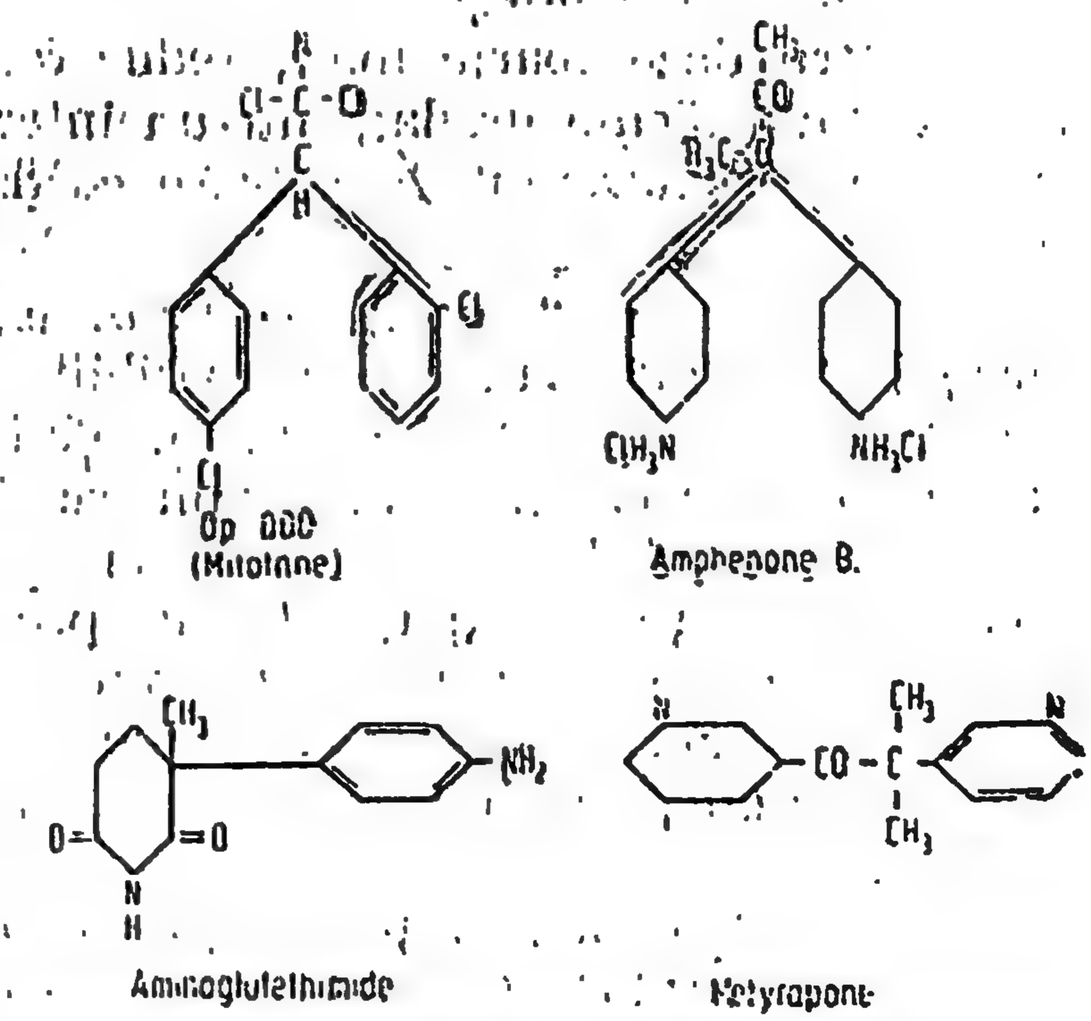


Fig. 130. Structura unor inhibitori ai biosintezei corticosuprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

potalamo-hipofizare. Sînt necesare 3—6 luni de tratament în doze divizate (20—30 mg/zi).

Pare a fi tratamentul indicat bolnavilor care, datorită marasmului fizic şi metabolic, nu pot suporta intervenţia chirurgicală sau durata iradierii hipofizare.

In cazurile cu tumori hipofizare evidenţiabile, dar mai ales în adenoamele de dimensiuni mari, se poate utiliza terapia chirurgicală hipofizară cu extirparea tumorii prin incizie transfenoidală sau prin adenohipofizectomie. O complicaţie frecventă este diabetul insipid tranzitoriu.

Adesea intervenţia pe hipofiză este urmată de iradiere externă.

Mortalitatea, atît în suprarenalectomia bilaterală, cît şi în hipofizectomie, se situează în jurul a 1%.

— Hipercorticismul prin ACTH ectopic, consecinţă a tumorilor timice, pancreatice, bronşice etc., tumori de obicei cu caracter malign şi capacitate mare de diseminare, se tratează prin extirparea tumorii mamă, arareori avînd posibilitatea distrugerii globale (deci, persistenţa sursei de ACTH în alte proporţii), urmată de iradierea formaţiunilor restante sau metastazice.

Tratamentul masei secretoare de ACTH este precedat şi continuat obligatoriu de administrarea inhibitorilor chimici ai biosintezei adrenale (O'p'DDD).

Ca tratament adjuvant în toate formele de hipercorticism metabolic, atunci cînd este necesar, se administrează potasiu, spironolactonă, anabolizante proteice, insulină etc.

— Forma iatrogenă de hipercorticism prin administrarea în scop terapeutic a doze mari de cortizon poate fi prevenită prin terapia discontinuă cu glucocorticoizi, folosirea dozelor minime necesare, şi printr-un regim alimentar foarte strict.

Este necesară folosirea medicaţiei adjuvante care să scadă la minimum glucocorticoizii.

Pentru doze foarte mari, reducerea la nivelul substituţiei suprarenale trebuie făcută gradat, într-un interval de două-trei săptămîni, pentru a evita sindromul de privare cortizolică cu febră şi arterită generalizată.

Substituţia corticoidă, la rîndul ei, este treptat şi lent redusă, în circa 6—12 luni, pentru a da posibilitatea corticosuprarenalei să-şi reia funcţia şi a evita insuficienţa ei. Ţinînd seama că bolnavii cu hipercorticism iatrogen prezintă o vulnerabilitate metabolică crescută, caracterizată prin distrucţie proteică şi accentuarea neoglicogenezei, dieta trebuie să conţină cel puţin 1 g de proteină pe kilo/corp, iar hidraţii de carbon — evitaţi. Reducerea toleranţei la glucide poate persista şi după eliminarea excesului de glucocorticoizi, hiperglicemia necesitînd tratament insulinic, urmînd criteriile şi procedeele folosite în terapia diabetului.

— În hipercorticismul benign reactiv, regimul alimentar hipocaloric, evitarea factorilor stresanţi, tratamentul inhibitor discontinuu cu doze minime de dexametazonă, anorexigenele şi hormonii tiroidieni sînt măsuri terapeutice cu rezultate favorabile.

Scanned with OKEN Scanner

Boala a fost descrisă de către Conn, care face și legătura cauzală între simptomatologie și excesul de mineralocorticoizi, în special aldosteronă. Există două mari grupe de hiperaldosteronism:

— primar — sindromul Conn;
— secundar — ca fenomen de însoțire în diverse procese patologice: renale, hepatice, cardiace etc.

Hiperaldosteronismul primar

Semiologie. Tabloul clinic cuprinde semne dependente și rezultate ale retenției sodice masive și ale eliminării exagerate de potasiu, consecință a hipersecreției de aldosteron. Este o afecțiune întîlnită frecvent la femeia de vîrstă medie. Semiologia bolii se caracterizează prin asocierea sindromului cardiovascular caracterizat prin hipertensiune arterială, cu sindromul neuromuscular dominat de astenia musculară cu fenomene paretice și hiperexcitabilitate neuromusculară și sindromul renourinar manifestat prin poliurie și polidipsie.

Sindromul cardiovascular este practic constant, cu hipertensiune arterială sistolodiastolică, cu valori ale maximei pînă la 200 mmHg și ale minimei în jur de 100 mmHg, este benignă, cu toleranță bună și valori, în general, constante. Oscilațiile tensionale semnificative sugerează adesea altă etiologie, în special feocromocitomul. În funcție de valorile tensionale, bolnavii prezintă cefalee occipitală, fronto-occipitală sau în cască, însoțită de greață și vărsături.

Semnalăm adesea scăderea tensiunii în ortostatism și bradicardie, cu variații nesemnificative la activitate sau mișcare. Rar au fost observate cazuri cu hipertensiune malignă.

Sindromul neuromuscular este întîlnit în majoritatea cazurilor cu manifestări variabile. Astenia musculară este constantă, predominînd diurn. Îmbracă aspect miasteniform, cu jenă la deglutiție, imposibilitatea de a ridica și/sau ține capul vertical, ptoză palpebrală bilaterală etc.

Pe fondul permanent de fatigabilitate musculară pot apărea accese paretice paroxistice cu impotență funcțională tranzitorie (instalate brusc), frecvent la nivelul membrelor inferioare, cu evoluție ascendentă, paralizii musculare flasce, cu hipotonie, asimetrice, contracții musculare brusce, cu senzație de arsură, cu revenire rapidă și spontană, frecvent la mușchii gambei. Crizele sînt însoțite de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase.

Semnele enumerate pot deveni manifeste sau sînt exagerate prin administrarea de diuretice — ca tratament al hipertensiunii arteriale sau combaterea edemelor, cînd sînt prezente, prin evidențierea sau accentuarea unei insuficiențe latente de potasiu.

Izolat sau alternînd cu episoadele descrise anterior apar fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară manifestate prin crampe, spasme musculare, furnicături, în special, la extremități, punerea în evidență a semnului lui Chvostek și Trousseau, eventual nemanifeste, crize de tetanie cu contractură generalizată (frecvent la femei).

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul renourinar este constant și franc. Bolnavul este obligat să-și întrerupă somnul pentru a bea și/sau urina, nicturie exacerbată de pusee de HTA.

Poliuria este urmată adesea de polidipsie compensatorie, restricția de lichide fiind greu tolerată (nu de proporțiile celei din diabetul insipid) și antrenează sete imperioasă. Sindromul poliuropolidipsic nu este modificat de administrarea de hormon antidiuretic. În hiperaldosteronismul pur, necomplicat, nu apar edeme.

In hiperaldosteronismul primar congenital, manifest din copilărie, hipertensiunea arterială are un caracter malign, ca valori și evoluție, poliuria este severă, crizele de tetanie sînt mai frecvente și mai impresionante, tendință la edeme. Evoluția este severă prin apariția complicațiilor renale și cardiace.

Hiperaldosteronismul secundar este consecința mai multor factori în principal stimulatori ai secreției de reninangiotensină și în secundar ai secreției de aldosteron. Printre acești factori citățm: deshidratarea, depleția de sodiu, stenoza arterei renale, constricția de venă cavă inferioară, ciroza hepatică, modificări ale alurei cardiace, intervenții chirurgicale, sarcină etc. În această formă semiologia se îmbogățește cu semnele maladiei cauzale.

Investigații. Sindromul biochimic și hormonal din hiperaldosteronism, evidențiat prin teste funcționale directe și indirecte, este caracterizat prin:

— hiperaldosteronemie și hipertetrahidroaldostenurie, uneori excesive, dozările efectuîndu-se într-un regim normosodat al bolnavului;

— diminuarea sau absența activității reninei plasmatice în hiperaldosteronismul primar și din contră, creșterea activității în cel secundar;

— efectuarea ionogramei sangvine și urinare, repetată 3—4 zile consecutiv, sub regim sodic normal și nefolosirea diureticelor și/sau laxativelor în zilele ce preced sau în timpul probelor evidențiază:

- hipokaliemie cu valori sub 2 mEq/l
- hiperkaliurie accentuată cu cifre superioare a 60—70 mEq/24 h;
- hipernatremie moderată, clorul urmînd aceleași variații;
- alcaloză prin creșterea valorii de CO_2 din serul total;

— volumul plasmatic crescut prin mărirea cu 30—50% a masei extracelulare;

— raportul urinar și salivar Na/K scăzut sub 2;

— curbă prediabetică sau diabetică la testul de toleranță la glucoză prin acțiunea directă a aldosteronei;

— la examenul de urină sesizăm izostenurie, proteinurie, alcalinitate;

— traseul electrocardiografic apare modificat ca o expresie a modificărilor electrolitice, în special, a hipokaliemiei, cu PQ scurtat, QT alungit, QRS cu amplitudine crescută, ST subdenivelat, unda T aplatizată sau inversată, unde U vizibilă;

— electromiograma evidențiază apariția de multiplete, dublete, triplete — modificări de tip tetanie;

— investigațiile sînt completate de: examene radiologice, arteriografie, ultrasonogramă, scintigrafie suprarenală, tomografie computerizată, pentru evidențierea și localizarea tumorii;

Scanned with OKEN Scanner

— se utilizează și teste dinamice ca: testul de încărcare salină care în mod normal supresează secreția de aldosteron și crește moderat natriuria și proba la spironolactonă care corectează tulburările electrolitice din hiperaldosteronism.

Ilustrarea predominanței unora sau altora dintre semnele clinice sau de laborator este dată de frecvența acestora:

Tabelul 29

Frecvența semnelor clinice de laborator în hiperaldosteronism

Semne clinice	%
hipertensiune arterială	100
oboseală musculară	100
hipokaliemie	100
hiperaldosteronism	95
poliurie	92
polidipsie	84
parestezii	76
alcaloză	76
albuminurie	68
fenomene paretice periodice	38
crize tip tetanie	33

Fiziopatologie. Semnele clinice și biologice enumerate sînt dependente de hiperproducția de aldosteron.

Excesul aldosteronei duce la:

— retenție de sodiu prin acțiunea la nivelul tubului renal distal, retenție moderată. Retenția este responsabilă de două semne majore hipertensiunea arterială arareori severă prin creșterea volemiei și hipernatremie;

— fugă urinară de potasiu și ioni de hidrogen ce antrenează o hipokaliemie, adesea marcată, cu hiperkaliurie. Asocierea hipokaliemiei cu hiperkaliuria reprezintă un criteriu sigur de hiperaldosteronism (în absența tratamentului prelungit cu diuretice sau laxative). Hipokaliemia este responsabilă de accesele pseudoparetice, de astenia musculară, de modificările ECG și de sindromul poliuropolidipsic. Fuga urinară de H^+ antrenează o alcaloză metabolică cu creșterea plasmatică de bicarbonați, cu creșterea *p*H-ului și a rezervei alcaline. Alcaloza asociată creșterii excreției renale de magneziu declanșează crizele de tetanie;

— depresia sistemului renin-angiotensină a cărei punere în evidență este capitală în stabilirea diagnosticului de certitudine de hiperaldosteronism primar.

Scanned with OKEN Scanner

Alte forme clinice

Hiperaldosteronismul primar poate fi:

• *dobîndit* — consecutiv dezvoltării unei tumori de glomerulară, cel mai frecvent benignă, în 90% din cazuri unilaterală. Hiperproducţia de mineralocorticoizi mai recunoaşte drept cauze carcinomul de suprarenală sau metastaze la acest nivel, de la un carcinom bronşic sau de prostată;

• *congenital* — prin hiperplazie glomerulară.

Hiperaldosteronismul secundar este consecinţă a stimulării extrasuprarenale a zonei glomerulare, de către stimuli izolaţi sau asociaţi — cu hipersecreţie de aldosteronă.

După Conn, hiperaldosteronismul secundar apare prin:

— anomalii ale sistemului reninangiotensină cu hipertensiune arterială malignă, esenţială, renală, renovasculară, tumori secretante de renină;

— anomalii ale sistemului reninangiotensină fără hipertensiune ca în: sindromul Bartter datorat hiperplaziei juxtaglomerulare, şi deficit tisular cu pierdere de sare, cu debut precoce;

— în insuficienţa renală cronică, sindrom nefrotic, acidoză tubulară, sarcină, tratament cu estrogeni etc.;

— secreţie anormală corticotropă;

— anomalii în metabolismul potasiului.

Diagnosticul diferenţial se face:

— Cu hipokaliemiile de alte origini:

° prin carenţă de aport — sînt rare;

° prin pierdere de potasiu, ca în afecţiunile digestive însoţite de vărsături (stenoză pilorică sau obstrucţii intestinale), în diareele acute sau cronice, în afecţiunile renale, în tulburările de reabsorbţie tubulară de potasiu;

— iatrogen — prin utilizarea prelungită şi excesivă a diureticelor şi laxativelor (frecvent în unele forme de obezitate).

Examenele de laborator evidenţiază în hipokaliemiile de origine digestivă urine acide (*p*H normal), excreţia urinară de aldosteron normală sau scăzută. În cele de origine renală găsim acidoză plasmatică; cele iatrogene se însoţesc şi de pierderi de sodiu şi sînt tranzitorii şi uşor remediabile.

— Cu hipertensiunile arteriale de alte origini:

° esenţială — secreţia de aldosteron normală, fără modificări electrolitice şi poliuropolidipsice;

° malignă — unde poate exista un hiperaldosteronism secundar; se evidenţiază însă precoce modificări retiniene, uneori severe, iar valoarea natremiei este aproape de normal;

° renovasculară — prin ischemie renală unilaterală dă semne clinice asemănătoare hiperaldosteronismului, reacţia aldosteronică secundară fiind de fapt cauză. Se ameliorează prin nefrectomie.

— Cu tetania de cauză paratiroidiană şi paraliziile de cauză neurologică;

Scanned with OKEN Scanner

— Cu hiperaldosteronismul secundar — foarte dificil, dar cert prin absența antecedentelor sau simptomatologiei unei afecțiuni cardiace renale sau hepatice, prin teste de laborator statice și dinamice.

Tratament. În hiperaldosteronismul primar unicul tratament este cel chirurgical; nu pune probleme dificile dacă adenomul este mic, obligă pe chirurg să verifice statusul suprarenalei de partea cealaltă. Rezultatele pe HTA și pe semnele biologice sînt, în general, foarte bune. Se trece la ablația tumorii după o perioadă de echilibrare hidroelectrolitică prin administrare de potasiu sub un regim normosodat și tratament cu antialdosteronice ca spironolactona în doză le 5 mg/Kg corp/zi. În cazurile inoperabile, la vîrste înaintate, în leziuni avansate renovasculare, terapia cu antialdosteronice rămîne unică.

Postoperator pot apărea fenomene de hipoaldosteronism care să persiste 1—2 luni, dar care rar necesită substituție cu DOC sau 9-aflafluorocortizol.

În formele hiperplazice terapia medicală reprezintă singura soluție. Reducerea superproducției de aldosteron, fiind notată după spironolactonă și/sau aminoglutethimidă, dar cu rezultate inconstante și adesea efecte secundare ca azotemie, fatigabilitate, ginecomastie, scăderea potenței sexuale și a libidoului, mastoze, neregularități menstruale.

În hiperaldosteronismele secundare terapia de bază se adresează bolii primitive cardiace, renale sau hepatice, la care se adaugă același tratament medicamentos și dietetic ca în formele primare.

SINDROMUL SUPRARENOGENITAL

Sindromul suprarenogenital (adrenogenital) este expresia tulburărilor calitative, și, în special, cantitative ale biosintezei hormonilor androgeni de origine reticulat suprarenală.

Excesul acestui grup hormonal poate apărea în orice moment al evoluției individului și în funcție de acest element antrenează modificări caracteristice.

Vîrsta de debut și tipul de leziune conturează formele clinice de adrenogenital: congenital prin hiperplazie suprarenală și dobîndit, în special, prin tumoare de reticulată, arareori prin hiperplazie.

Sindromul suprarenogenital congenital

Etiologia recunoaște un deficit enzimatic genetic inductor de modificări în biosinteza corticosuprarenală manifestat prin exces de androgeni și penurie de glico- și/sau mineralocorticoizi. Fiecare deficit enzimatic conturează o formă clinică de sine stătătoare, dar care prezintă ca numitor comun sindromul de virilizare.

Semiologie. Sindromul de virilizare este diferit în funcție de sexul bolnavului, maxim sau atenuat, în raport cu tipul deficitului enzimatic.

— *La sexul feminin.* Excesul de androgeni apărînd în viața intrauterină perturbă procesul de sexualizare, interferînd etapa diferențierii organelor genitale externe, nou-născutul prezentînd un sindrom polimal-

Scanned with OKEN Scanner

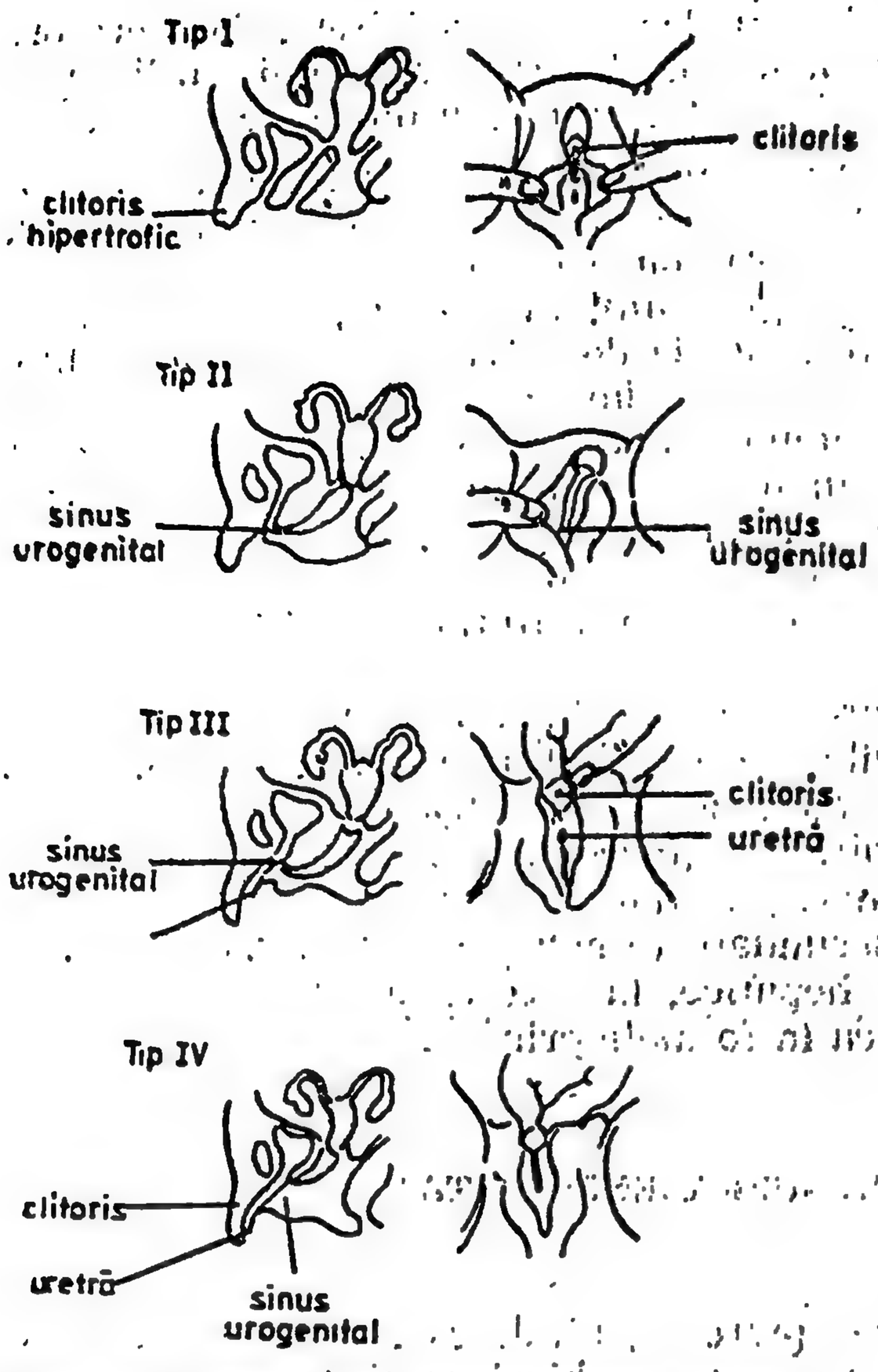


Fig. 131. Tipurile de intersexualizare (Prader).

formativ circumscris — genital — pseudohermafroditismul feminin. Malformarea organelor genitale externe este direct proporţională cu excesul de sexoizi şi momentul apariţiei lor, conturînd tipuri de intersexualizare pe care Prader le clasifică astfel (fig. 131):

— tipul I — caracterizat prin hipertrofie clitoridiană simplă, restul elementelor fiind normale (orificii separate — urinar şi vaginal — labiile normale); frecvenţă scăzută;

— tip II — este cel mai frecvent şi constă în hipertrofie clitoridiană importantă, cu orificiul urinar şi vaginal separate, dar apropiate, ce se deschid într-un vestibul unic strîmtorat;

— tip III — cu clitoris peniform, cu sinus urogenital în care se deschid ambele orificii; labiile mari separate cu tendinţă la fuzionare, cu aspect scrotal; începînd cu acest tip se poate evidenţia şi prostata;

— tip IV — manifestat prin penis hipospad, cu prepuţ dorsal şi orificiul situat la bază; labiile mari sînt de aspect scrotal, parţial fuzionate;

— tip V — cu virilizare completă, penis cu prepuţ circumferenţial decalotabil, orificiul uretral penetrat la nivelul glandului; labiile mari complet sudate formează bursele scrotale; la palpare sînt lipsite de conţinut.

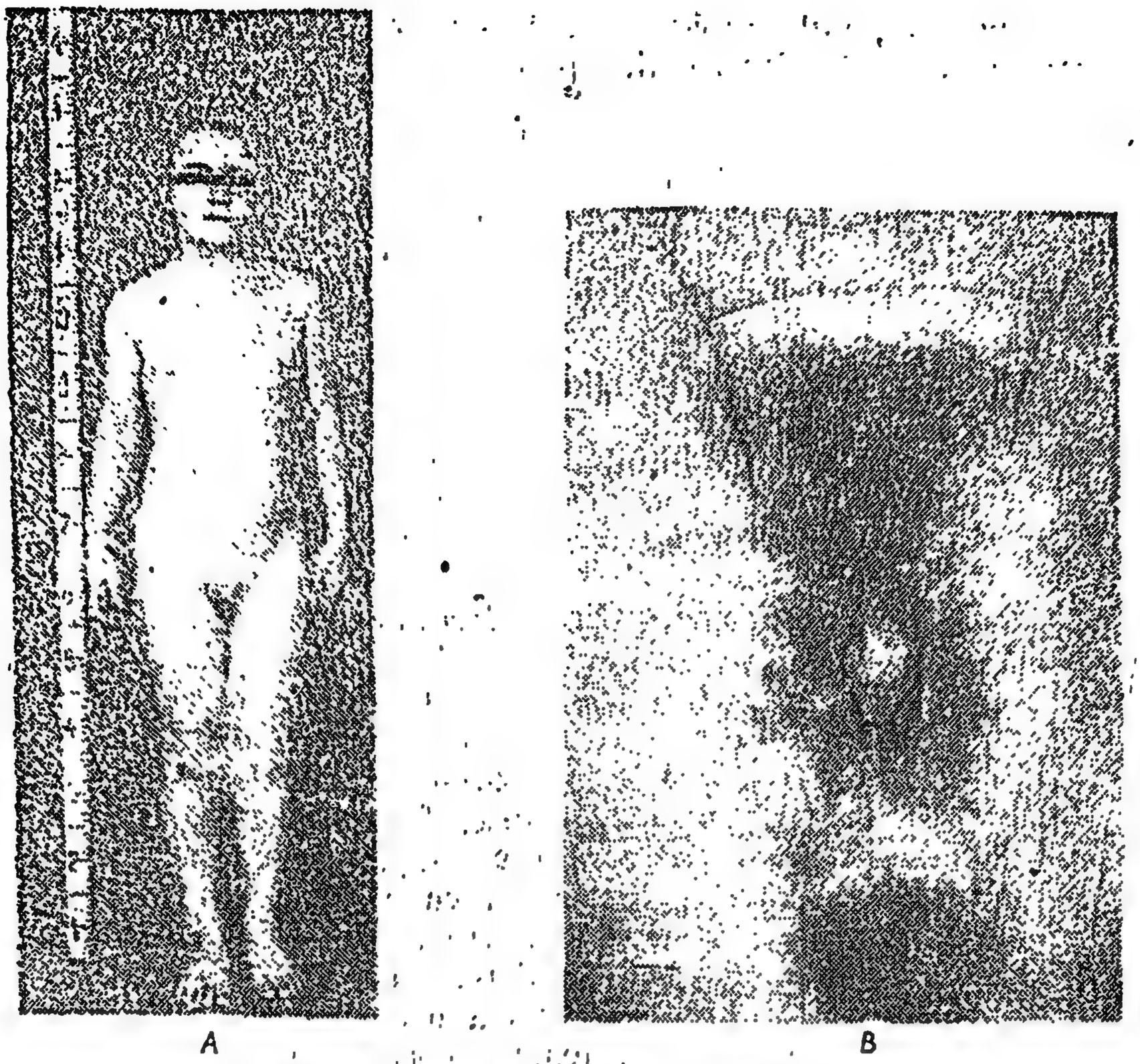
Modificările organelor genitale externe de la tipul III la tipul V fac dificilă stabilirea sexului la naştere.

Menţionăm integritatea feminină a organelor genitale interne şi a gonadei.

Cînd diagnosticul nu a fost posibil la naştere şi cînd tratamentul nu s-a instituit, evoluţia completează tabloul clinic cu alte elemente de virilizare, asemănătoare celor din sindromul adrenogenital prepuberal (fig. 132).

— *La sexul masculin.* La naştere se semnalează hiperpigmentarea zonei genitale cu penis de dimensiuni ceva mai mici şi care în jurul vîrstei de 2—3 ani ia un aspect dizarmonic de penis exagerat dezvoltat faţă de testicule, care sînt mici, hipotrofice. În unele cazuri se citează tulburări de structuralizare a organelor genitale externe, în sensul nepar-

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 132. Sindrom adreno-genital-fetiță de 5 ani.

A — hipertrofie staturală, diametrul biacromial larg, distanța pube sol mai mică, pilozitate pubiană abundentă; *B* — modificările organelor genitale externe: piloziate pubo-labială, hiperpigmentarea zonei genito-anale, clitoris peniform.

curgerii întregului proces de masculinizare cu aspect intersexuat sau feminim. Este incriminat testiculul foetal, care nu a reușit să asigure procesul diferențierii masculine.

Forme clinice. În raport cu deficitul enzimatic se descriu și formele clinice de sindrom suprarenogenital — congenital:

A. *forma virilizantă pură* prin:
— deficit parțial de 21-hidroxilază;
B. *forma cu virilism și pierdere de sare, prin:*
— deficit masiv de 21-hidroxilază;
— deficit 3-beta-ol-dehidrogenază;
— deficit de 20-22-desmolază;
C. *forma cu virilism și hipertensiune arterială* prin:
— deficit de 11-hidroxilază.

Particularități semiologice sînt conturate de deficitul enzimatic existent.

— Deficitul de 21-hidroxilază este responsabil a peste 90% din hiperplaziile congenitale de suprarenală (Debré-Fibiger) — la o treime din cazuri minusul enzimatic este sever cu exces androgenic și deficit de gluco- și mineralocorticoizi, clinic, cu posibilitate de insuficiență cortico-suprarenală acută. Sindromul de virilizare este masiv, la care se adaugă elementele semiologice legate de pierderea de sare cu vărsături incoercibile, refuzul de a se alimenta, pierderea în greutate, diaree, colaps cir-

Scanned with OKEN Scanner

culator cu paloare, puls rapid, mic, neregulat, transpiraţii, pierdere de cunoştinţă, moarte. Se citează hiperpigmentarea tegumentelor de tip addisonian.

Debutul semnelor clinice se face după 2—3 săptămîni de la naştere cu paroxism înaintea împlinirii a 7 săptămîni de viaţă, interesînd mai frecvent sexul masculin. Se citează mai multe cazuri în aceeaşi familie. Se ameliorează după vîrsta de 2—3 ani, crizele acute rărindu-se, iar manifestările tardive fiind prezente doar la stresuri.

— Deficitul (sau absenţa) de 3-beta-ol-dehidrogenaza (Bongiovanni) interesează atît biosinteza steroizilor corticosuprarenali, într-un stadiu precoce, cît şi cea testiculară. Se manifestă cu sindrom sever de pierdere de sare, cu moartea copilului adesea sub vîrsta de 1 an, prin insuficienţa corticosuprarenală acută. Deficienţa orhitică produce feminizarea organelor genitale externe, băieţii prezentînd semne de pseudohermafroditism masculin.

— Deficitul sau blocarea de 20-22-desmolază (Prader): se întrerupe biosinteza pe toate cele trei linii hormonale, cu hiperplazie lipoidă suprarenală. Copiii mor la naştere sau imediat după, prin sindrom acut şi ireversibil de pierdere de sare. Leziunea interesează atît corticosuprarenala, cît şi testicului. Prezintă feminizarea organelor genitale externe.

— Deficitul de 11-hidroxilază este o formă cu frecvenţă scăzută, prezentînd semne de androgenizare mai puţin severe. Se asociază cu hipertensiune arterială stabilă, uneori cu valori ridicate. Testul la regitină este negativ, valorile tensionale normalizîndu-se sub tratament cu dexametazonă. Adeseori modificările devin aparente tardiv. Se citează decompensare cardiacă şi accidente vasculare cerebrale. Uneori se asociază cu manifestări hipoglicemice legate de perturbarea sintezei de cortizol.

Fiziopatologie. În corticosuprarenală intermediarii sterolici Δ_5-pregnenolon, 17-OH-pregnenolon, progesteron şi 17-OH-progesteronul sînt dispersaţi pe trei căi de biosinteză diferite: a mineralocorticoizilor, glucocorticoizilor şi sexoizilor.

Un blocaj enzimatic survenit pe ruta mineralo- şi/sau glucocorticoizilor drenează întreaga biosinteză pe calea sexoizilor rămasă liberă. Ea devine astfel beneficiara plusului de precursori, sexoizii corticosuprarenali sintetizîndu-se în exces şi aceasta, cu atît mai mult cu cît principalele enzime care patronează sinteza mineralo- şi glucocorticoizilor 21 şi 11-hidroxilaza sînt comune ambelor rute. Astfel, deficitul sau absenţa uneia din aceste enzime suprimă simultan excesul pe ambele căi.

— *Deficitul de 21-hidroxilază:* enzima permite formarea compuşilor — dezoxicorticosterona — DOC — din care iau naştere mineraloregulatorii şi compusul „S", precursorul glucocorticoizilor activi.

Blocajul complet anulează biosinteza pe ambele căi, drenînd întreg procesul pe căile de sinteză sexoidă libere. Se acumulează în cea mai mare cantitate 17-OH-progesteronul, care la rîndul ei va intensifica biosinteza de androstendion şi testosteronă.

Blocajul parţial adaugă la evenimentele amintite şi sinteza în cantităţi mici a gluco- şi mineralocorticoizilor (fig. 133). Aşa se explică semnele clinice de virilizare asociate cu fenomene de insuficienţă gluco- şi mineralocorticoidă pînă la insuficienţă suprarenală acută.

— Deficitul de 11-hidroxilază: enzima transformă precursorii mineralocorticoizi — compusul S — în compuşi activi.

Scanned with OKEN Scanner

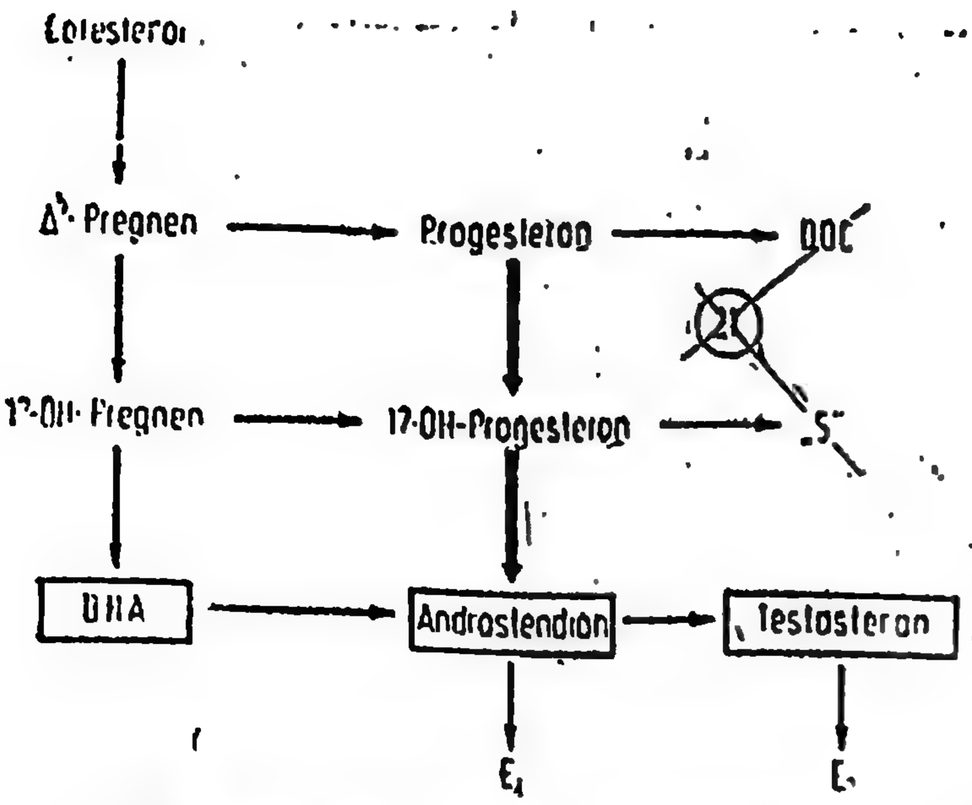


Fig. 133. Blocarea 21-hidroxilazei.

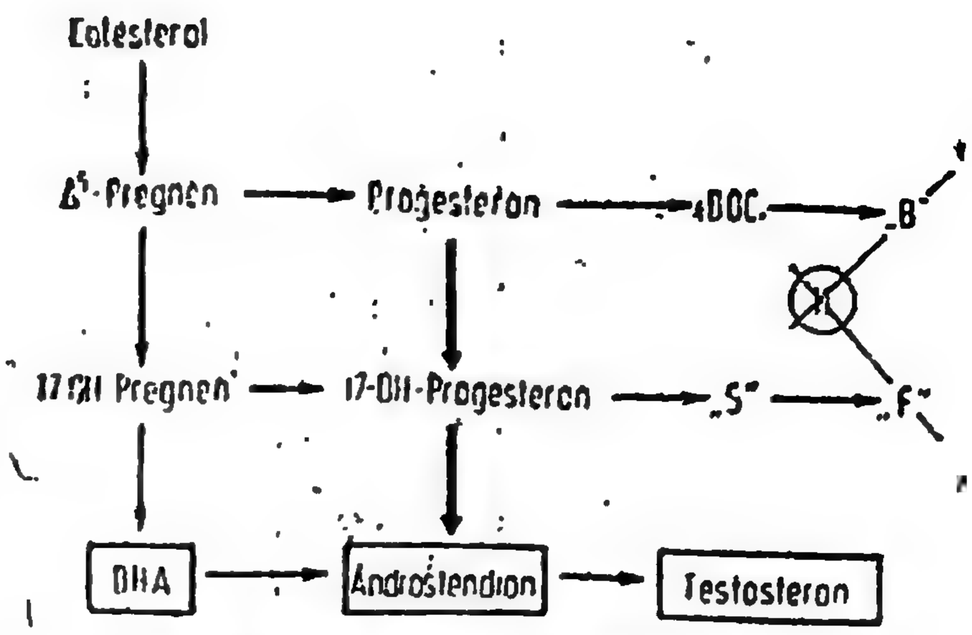


Fig. 134. Blocarea 11-hidroxilazei.

Deficiența de 11-hidroxilază severă blochează formarea compusului „B" — corticosteronul și „F" — cortizolul. În consecință, are loc concentrarea în exces a mineralocorticoidului DOC — deoxicorticosteron și glucocorticoidului „S" — 11 deoxicortizol — și intensificarea biosintezei în căile permisive ale sexoizilor (fig. 134). Blocajul parțial determină aceleași modificări de biosinteză, dar se sintetizează și cantități mici de glucocorticoizi activi — cortizol.

Acest joc hormonal explică prezența fenomenelor de androgenizare și a hipertensiunii arteriale.

În afară de deficiențele enzimatice izolate, există și deficite multiple: fie totale, fie combinate, fie parțiale etc., ale căror consecințe se pot deduce din analiza întregului proces de biosinteză.

În concluzie, deficiențele enzimatice produc blocaje parțiale sau totale ale biosintezei la nivelul de intervenție a enzimei respective: produșii din aval scad sau dispar, iar cei din amonte cresc și sînt eliminați ca atare, sau sînt drenați pe o cale de biosinteză colaterală. Deficitul major de glucocorticoizi, al cortizolului în special, defrenează secreția hipotalamo-hipofizară de CRF și ACTH, prin absența feedback-ului, fapt ce duce la stimularea biosintezei pe zonele de drenaj ale precursorilor — în principal ale androgenilor și, prin efectul morfogenetic, duce la hiperplazie corticosuprarenală.

Corelația între tipul deficitului enzimatic, forma clinică realizată, momentul cînd manifestările clinice devin evidente și jocul secreției corticosuprarenale este redată în (tabel 30).

Investigațiile sînt statice și dinamice.

— *Probe statice:*

• sodiu — în sînge scăzut și în urină foarte crescut, în formele hiperplazice cu pierdere de sare și invers — în formele cu hipertensiune arterială;

• clorul urmează variațiile sodiului. Dozarea urinară a NaCl orientează diagnosticul în forme le cu saliurie;

• potasiul: crescut în sînge, în formele cu pierdere de sare;

• glicemia: la limita inferioară, sau chiar piscuri hipoglicemice prin minusul cortizolic din formele congenitale;

• 17-OH-progesteronul plasmatic: crescut, adesea excesiv, steroid imediat precursor 21-hidroxilării.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 30

Corelaţia dintre deficitul enzimatic, forma clinică, momentul evidenţierii manifestărilor clinice şi secreţia adrenală

Deficitul enzimatic	Forma clinică	Momentul cînd devine manifest	Eliminări corticosuprarenale:		
			Cortizol	Mineralo-corticoizi	Androgeni
20-alfa-hidroxilaza şi 20—22-desmolaza	Hiperplazia lipoidică feminizantă	neonatal	scăzut	scăzut	scăzut
3-beta-ol-dehidrogenaza şi izomeraza	Hiperplazia slab virilizantă	aproape totdeauna neonatal	scăzut	scăzut	normal
17-hidroxilaza	Hiperplazie cu HTA şi hipogonadism (BIGLIERI) sau fără hipogonadism (NEW)	tardiv	scăzut	crescut	scăzut
21-hidroxilaza	Hiperplazia virilizantă cu pierdere de sare	precoce (diabet sodat), pseudohermafroditism) tardiv (virilism)	scăzut	scăzut	crescut
11-hidroxilaza	Hiperplazia virilizantă cu HTA	neonatal sau tardiv (virilism)	scăzut	crescut	crescut
18-hidroxilaza şi 18-dehidrogenaza	Hipoaldosteronism	neonatal	normal	scăzut	normal
17—20-desmolaza	Pseudohermafroditism	neonatal	normal	normal	scăzut

Scanned with OKEN Scanner

• pregnantriolul — produsul de metabolism al 17-OH-progesteronului — este semnificativ crescut, în special în formele cu deficit de 21-hidroxilază;

• Tetrahidroderivatul DOC şi tetrahidroderivatul S, metaboliţi urinari ai deoxicorticosteronului şi ai 11-deoxicortizolului prezintă valori ridicate în forma de virilizare cu hipertensiune arterială;

• ACTH plasmatic: foarte crescut în deficitul complet de 21 şi 11-hidroxilază;

• 17-CS urinari — valori crescute;

• testosteronul plasmatic: foarte crescut;

• 17-CS — 3-fracţiuni — fracţiunea DHA — androgeni suprarenali este mult crescută atît ca valoare absolută cît şi ca proporţie (normal 1/3 din total), în toate formele clinice;

• cortizolul plasmatic — valori scăzute, adesea modice;

• 17 OH — urinar valori concordante cu ale cortizolului plasmatic, uşor scăzute în hiperplazia virilizantă pură şi semnificativ scăzute în virilismul cu pierdere de sare;

• Aldosteronul — scăzut, în formele cu pierdere de sare.

— *Probe dinamice:*

• stimularea cu ACTH (cortrosyn): în toate formele de hiperplazie suprarenală congenitală răspunsul este pozitiv, cu creşterea masivă a androgenilor şi metaboliţilor lor. Trebuie prudenţă sau renunţare în formele cu pierdere de sare, efectele minusului glucocorticoid accentuîndu-se. Se suspectează în această formă prezenţa unui factor natriuretic exacerbat de excesul de ACTH.

• supresia cu dexametazon evidenţiază o prăbuşire spectaculară a androgenilor şi metaboliţilor lor.

Diagnostic diferenţial. În hiperplazia suprarenală congenitală la băiat, diagnosticul diferenţial ia în discuţie pseudopubertatea precoce testiculară sau iatrogenă, pubertatea precoce adevărată, tumoarea hipersecretantă de androgeni de origine suprarenală. La fetiţe menţionăm pseudohermafroditismul de origine extrasuprarenală — tumorile virilizante ale mamei, terapia intempestivă la femei gravide cu hormoni androgeni sau derivaţii lor, pseudopubertatea precoce, de origine ovariană sau prin inducere iatrogenă şi, în final, cu sindromul suprarenogenital dobîndit tumoral.

Tratament. Ţinînd seama de mecanismul de producere şi de minusul hormonal prezent în economia organismului, se impune, tratamentul cortizonic, fiind prioritar.

Doza de întreţinere cu produşi cortizolici sintetici este la copil de 5—10 mg prednison/zi şi la adult de 10—20 mg.

In hiperplazia virilizantă cu pierdere de sare este indicat regimul alimentar hipersodat şi pentru prevenirea şi combaterea crizelor de insuficienţă corticosuprarenală acută — soluţie glucozată, clorurată, hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie venoasă, iar parenteral se administrează produşi cu efect mineralocorticoid.

Terapia cortizonică este asociată şi cu antiandrogeni de tipul ciproteronului acetat, care indirect, acţionează asupra producţiei şi direct asupra recepţiei la androgeni, instituirea precoce a tratamentului, ameliorează prognosticul vital; diminuează virilizarea, menţine în valori cvasinormale tensiunea arterială şi nu va altera în timp semnificativ talia individului. Malformaţille sferei genitale sînt corectate chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul suprarenogenital dobîndit

Cauzal, poate recunoaşte factori ce determină hiperplazia de reticulată, dar prioritar se situează tumoarea androgenizantă de suprarenală.

Tabloul clinic prezintă elemente semnificative în funcţie de momentul invaziei androgene asupra organismului — prepuberal sau postpuberal.

— **Sindromul suprarenogenital prepuberal.** Manifestările clinice fiind asemănătoare, descriem atît tulburările apărute în prima copilărie în forma congenitală, cît şi cele din forma dobîndită prepuberal, manifestări ce sînt rezultanta sindromului de virilizare somatică, cît şi a tulburărilor de creştere şi comportament.

La sexul feminin, de la naştere sau din momentul debutului, se întîlneşte o virilizare activă, intensă, extinsă şi permanentă, ce modifică aspectul bolnavei în sens masculin — cu androgenizarea scheletului cu protuberanţe, reliefuri şi muşchi bine reliefaţi, diametrul biacromial egal sau mai mare decît cel bitrohanterian, cu creştere staturală iniţială exagerată, peste media vîrstei, iar, în final, cu închiderea precoce a cartilajelor de creştere şi maturaţie osoasă rapidă, ce generează hipotrofie staturală, nanism hiperandrogenic.

Tegumentele sînt groase, seboreice, îşi pierd elasticitatea; prezintă acnee cu arie mare de răspîndire, la nivelul feţei, presternal, pe spate, fese, ades severă.

Pilozitatea îmbracă aspect android, ca topografie şi calitate; pilozitatea pubiană se instalează de timpuriu, de la 2—3 ani, cu topografie romboidă, apare pilozitatea pe faţă, buza superioară, menton, obraz, gît, torace, presternal, linia albă, membre. Firul de păr este gros, rezistent, ondulat, închis la culoare. Vocea se îngroaşă, devine baritonală. Ajung şi depăşesc vîrsta presupusă a pubertăţii fără ca sînii să se dezvolte, iar menarha nu se instalează. Coeficienţii de inteligenţă sînt normali.

Datorită morfologiei disgraţioase, discordante între sexul biologic şi cel aparent, prin tulburările de creştere şi sindromul de androgenizare, apar tulburări psihice, de la banale nevroze la manifestări severe, complexe de frustare, tendinţa la izolare, tentativă de suicid.

Tulburările clinice descrise se încadrează în tabloul pseudopubertăţii precoce heterosexuale.

La sexul masculin, pe lîngă elementele de masculinizare precoce şi intensă ale scheletului, musculaturii, pilozităţii, vocii şi a tulburărilor de creştere cu nanism hiperandrogenic, se mai descrie o creştere a dimensiunilor penisului şi scrotului — macrogenitosomie, hiperpigmentarea zonei genitale, scrot faldurat, cu erecţii şi preocupări sexuale apărute de timpuriu. În schimb, testiculele sînt şi rămîn de dimensiuni foarte mici, cu consistenţa şi sensibilitatea diminuată, iar procesul de spermatogeneză nu apare. Se conturează o pseudopubertate precoce, izosexuală.

— **Sindromul suprarenogenital postpuberal (Apert-Gallais).** *La femeie* este frecvent şi poate apărea oricînd, de la pubertate pînă la menopauză, şi este consecinţa, în principal, a tumorilor de reticulată.

Tabloul clinic este rezultanta a două procese ce caracterizează boala: în primul rînd, defeminizarea elementelor cîştigate prin sexualizarea pubertală şi, în al doilea rînd, apariţia fenomenelor de masculinizare.

Elementele de defeminizare se remarcă prin neregularităţi menstruale, spaniomenoree, amenoree secundară, diminuarea de volum a glandelor mamare cu topirea ţesutului adipos şi dispariţia ţesutului glandular, dispariţia adipozităţii din jurul centurilor, în special în zona pelviană şi fesieră, hipoplazia labiilor şi a organelor genitale interne, sterilitate primară sau secundară (în funcţie de debutul bolii). Elementele de masculinizare, de virilizare, se concretizează prin apariţia pilozităţii pe zone topografice masculine şi accentuarea pilozităţii pe zonele normale sexului, cu modificarea calităţii firului de păr ce devine gros, lucios, ondulat, închis la culoare. Tegumentele devin seboreice, iar acneea este regulă. În contrast, apare căderea părului de pe cap, cu mărirea golfurilor frontale şi apariţia alopeciei; vocea se îngroaşe, mulsculatura se dezvoltă, scheletul devine android.

Apare hipertrofia clitoridiană şi hiperpigmentarea labiilor mari, ce iau aspect scrotal. Pe lîngă elementele enumerate apar tulburări neurocomportamentale cu agresivitate, spirit de comandă, iniţiativă sexuală etc. Ades apar tulburări depresive, consecinţă a aspectului disarmonic.

Semnalăm forma Achard-Thiery — „diabetul femeilor cu barbă“ care apare de obicei la menopauză, unde, pe lîngă tulburările descrise anterior, se asociază şi modificări ale homeostatului glicemic — pînă la diabet zaharat.

La bărbat, sindromul suprarenogenital este rar. Excesul de androgeni suprarenali nu produce o accentuare a virilităţii, ci din contră, o diminuare a ei, cu astenie fizică şi psihică, cu scăderea potenţei pînă la impotenţă. Explicaţia este dată de capacitatea virilizantă mult mai scăzută a androgenilor suprarenali faţă de cei testiculari care, în aceste cazuri sînt diminuaţi prin blocarea gonadotrofinelor hipofizare de către androgenii suprarenali. În cazul tumorilor feminizante corticosuprarenale, la bărbat apar semne de demasculinizare însoţite de feminizare cu: ginecomastie uni- sau bilaterală, uneori bine reprezentată, rărirea pînă la dispariţia pilozităţii faciale şi corporale, obezitate cu topografie ginoidă, hipotrofia penisului, atrofie testiculară, dispariţia libidoului, a erecţiei şi ejaculaţiei, tulburări de spermatogeneză cu sterilitate secundară.

Investigaţiile sînt aceleaşi ca în formele hiperplazice: dozare de androgeni sau a metaboliţilor lor. Valorile sînt încă excesive şi nu răspund la probele de stimulare cu ACTH sau supresie cu dexametazonă. Se adaugă explorări de localizare a tumorii, ca: retropneumoperitoneul, scintigrafia suprarenală, ultrasonogramă, flebografia, arterografia, tomografia computerizată.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

— pseudopubertatea precoce prin tumori gonadice;

— pubertatea precoce adevărată;

— virilismul de origine ovariană — tumoral sau distrofic;

— virilismul constituţional.

Tratamentul, în formele hiperplazice tardive, se face prin inhibiţie cu dexametazonă, iar forma tumorală recunoaşte doar terapia chirurgicală. Semnalăm terapia cu antiandrogeni.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ CRONICĂ PRIMARĂ. BOALA ADDISON

Afecțiunea descrisă de Addison în 1885 este consecința carenței primitive, globale, cronice și progresiv severă a mixturei hormonale aduse în economia organismului de către corticosuprarenale.

Etioliogie. Majoritar etiologic sînt incriminați doi factori:

— tuberculoza fibrocazeoasă secundară, cu distrucție adrenală, cauză preponderentă în țara noastră și

— hipotrofia pînă la atrofie adrenală de cauză imunologică cu existența anticorpilor anticorticosuprarenali.

Cu frecvență mai scăzută mai sînt citate următoarele cauze:

— distrucția iatrogenă prin suprarenalectomie bilaterală;

— hemocromatoza;

— metastazele neoplazice bilaterale;

— amiloidoza;

— neurofibromatoza.

În final, citățm existența extrem de rară a hipoplaziei congenitale familiale, descrisă la copii, probabil de etiologie imunologică.

Boala devine evidentă cînd aproximativ 80% din țesutul funcțional suprarenal este exclus.

Semiologia bolii este caracteristică, cu mici diferențe în funcție de vîrsta de apariție, etiologie, întinderea leziunii și precocitatea instituirii tratamentului.

Debutul este insidios, necaracteristic, acoperind o perioadă lungă de timp, uneori 10—15 ani de la un proces tuberculos primar visceral — pulmonar, intestinal, osos etc. — cu manifestări polimorfe.

Scăderea capacității de muncă, oboseala fizică, somnul neodihnitor, momentele de depresie, diminuarea rezistenței intelectuale și morale, scăderea interesului social, pot fi luate ca prime semne. De asemenea, apar manifestări tranzitorii ca: greață, vărsături, diaree, tulburări determinate și evidențiate de efortul fizic, expunerea la soare, alimentația conservată, schimbările brusce de temperatură, foame etc. Semnalăm pigmentarea tegumentelor accentuată, persistentă, fără revenire, după expunerea la soare. Rareori debutul este dramatic, prin criză acută addisoniană.

În perioada de stare semnele se conturează, devin permanente, manifeste și caracteristice. Diagnosticul clinic necesită din multitudinea de semne, *prezența pentadei:* pigmentația tegumentelor (melanodermie) și a mucoaselor, astenia neuromusculară, scăderea ponderală, tulburările gastrointestinale și hipotonia cardiovasculară (C. I. Parhon).

Addisonianul prezintă un habitus astenic, cu minus ponderal, facies suferind, expresiv, cu vorbire astenică, chinetică lentă — aspect de om obosit.

— *Pigmentația tegumentelor — melanodermia* — este un semn precoce, constant, a cărei intensitate este direct proporțională cu gradul insuficienței corticosuprarenale, absența ei fiind factor de îndoială asupra diagnosticului. Inițial apare la nivelul părților expuse intemperiilor: față, gît, mîini, antebrațe, gambe. Expunerea la soare duce la o pigmentare

Scanned with OKEN Scanner

rapidă, intensă, persistentă, menținîndu-se de la un an la altul. Se accentuează pigmentația pe regiunile fiziologic melanofile: areolele mamare, mamelonul, labiile, regiunea perineală, linia ombilico-pubiană (linia albă), șanțul inghino-femural, scrot, penis.

Apare pigmentarea zonelor de fricțiune: coate, genunchi, interliniile palmare, plicile de flexiune și totodată la nivelul ariilor de frecare date de îmbrăcăminte, pălărie, guler, lenjerie, centură etc. (planșa VII, A și B).

De asemenea, cicatricele își intensifică colorația. Apar aglomerări de pete pigmentare, ca și cum tegumentele ar fi stropite, în special la nivelul feței, palmelor, antebrațului și gambelor, uneori asociate cu vitiligo, făcîndu-le și mai evidente.

La nivelul unghiilor, lunula se pigmentează și apar striațiuni intens colorate.

În formele severe pigmentația se generalizează, dar predomină pe zonele de referință.

Jocul intensității melanodermice este direct proporțional cu evoluția bolii, diminuă în ameliorarea sa, se accentuează o dată cu agravarea. Intensificarea bruscă anunță o criză acută.

La populațiile pigmentate etnic se ia în considerație cu discernămînt, accentuarea sa.

Nuanța colorației tegumentelor este diferită în raport cu pigmentația de fond: cafenie, asemănătoare cojii de pîine rumenită, culoarea ardeziei sau pămîntie. Uneori aspectul este bronzat.

Calitativ, tegumentele sînt uscate, cu elasticitate scăzută — prin deshidratare severă — cu aspect senil.

— *Pigmentația mucoaselor:* se poate afirma că apariția petelor pigmentare la nivelul mucoaselor, în asociere cu pigmentarea tegumentelor, este patognomonică.

Apar pete pigmentare la nivelul mucoasei cavității bucale: buze, gingii (adesea lizerez roșu-vinețiu de-a lungul coroanei dentare (planșa VII, C), mucoasă jugală (în dreptul celui de al II-lea și al III-lea molar), mucoasă palatinală (adesea pete mari confluențe), limbă.

Sînt interesate și celelalte mucoase: mucoasa conjunctivală, vulvară, vaginală, anorectală. Petele pigmentare sînt ardezii sau violacee.

Același discernămînt trebuie arătat pigmentării mucoaselor la populațiile etnic hiperpigmentate, unde se iau în considerare apariția noilor pete și accentuarea celor existente.

Mărimea lor este variabilă, cu tendință la unire, de la un bob de mei (mucoasa conjunctivală, gingii), la dimensiuni medii (mucoasa jugală, vaginală) pînă la pete mari (limbă și mucoasa palatinală).

— *Astenia neuromusculară* reprezintă al doilea element de diagnostic și se caracterizează prin astenie fizică severă ce apare precoce, însoțită în faza constituită a bolii, de adinamie. Astenia are un caracter vesperal, apare după cel mai mic efort sau chiar fără un motiv aparent, se accentuează pe parcursul zilei, devine intensă, dominantă și nu cedează la odihnă, indiferent de durata sa.

În fazele avansate astenia se asociază cu adinamie, dificultate extremă în efectuarea celor mai mici mișcări, bolnavul prezentînd gesturi lente, dificile, cu vorbire rară, tărăgănată, cu efort. Uneori adinamia este atît de intensă, în special cînd precede decompensarea, încît bolnavul evită sau nu realizează mișcările necesare alimentării, menținerii igienei,

Scanned with OKEN Scanner

conversației, actului sexual; staționatul în decubit devine aproape permanent. Fatigabilitatea este caracteristică acestor bolnavi.

— *Scăderea în greutate* este prezentă, frecventă, situîndu-se adesea la un minus de 10—15 Kg, ca o consecință a topirii țesutului adipos și muscular. Este variabilă în raport cu faza evoluției, bolii, curba greutății fiind un indice de apreciere a gravității. Se descrie cașexie în formele însoțite de un proces bacilar activ.

— *Tulburările gastrointestinale* se manifestă prin inapetență anorexie, greață, cu sau fără vărsături, diaree. Adesea, doar privirea alimentelor poate provoca aceste manifestări.

Se citează cu frecvență pseudoabdomenul acut, sindromul solar cu caracter dramatic, manifestat prin durere epigastrică atroce, mai rar în hipocondrul drept sau fosa iliacă dreaptă, greață, vărsături, facies crispat, suferind, puls rapid, filiform, transpirații profuze, acuze ce adesea au dus bolnavii pe masa de operație, ori s-au pretat la confuzia cu crizele dureroase epigastrice tabetice.

Asocierea cu ulcerul gastrointestinal este frecventă, tabloul clinic fiind completat cu simptomatologia acestuia.

La unii bolnavi se descrie dorința imperioasă pentru ingestia de sare sau alimente acide (consecință a hipo- sau anacidității). Steatoreea este citată, de asemenea.

Tulburările digestive majore — diareea și vărsăturile de durată — pot anunța și declanșa criza acută.

— *Hipotonia cardiovasculară.* Hipotensiunea arterială, element major de diagnostic, are valori cu maxima între 100 și 70 mmHg și minima sub 60—50 mmHg; este constantă și patognomonică. Este o hipotensiune cu inadaptare postulară, masivă în ortostatism, fiind inegală în diferite teritorii, severă în circulația cerebrală, ducînd la amețeli, tulburări de vedere, tulburări de echilibru, stare de leșin, cu tendință și ușurință mergînd pînă la colaps.

Pulsul este mic, depresibil, adesea tahicardic; indicele oscilometric slab.

Matitatea cardiacă este micșorată, expresie a cordului în picătură. Zgomotele cardiace sînt asurzite.

Reactivitatea la substanțele presoare este diminuată. Scăderea bruscă a tensiunii arteriale este semnal de alarmă al crizei acute addisoniene.

Enumerînd simptomatologia majoră a bolii Addison, trebuie să semnalăm și o serie întreagă de tulburări care completează tabloul clinic, dar nu sînt constante sau obligatorii.

— Notăm *tulburările respiratorii* cu modificări de sonoritate, prezența de matități, diminuarea excursiilor respiratorii sau modificări de ritm, consecință a etiologiei tuberculoase. În procesele active se asociază procese cavitare, ecxudat pleural, aderențe pleurale. În formele severe de insuficiență notăm aritmia respiratorie de tip Küssmaul.

— Renal menționăm *modificări de diureză* — oliguria.

— *Tulburări musculare* apărute pe fondul modificărilor electrolitice și metabolice sînt: atrofie musculară, forță mult diminuată sau anulată, oboseală musculară precoce, crampe musculare, crize de contractură întinse și intense, foarte dureroase, paralizii flesce. Citățm semnul Rogoff manifestat prin durere lombară tenace, cu contractură, în absența unei cauze obișnuite, care nu cedează decît la echilibrare cortizolică.

Scanned with OKEN Scanner

— In formele severe pot apărea *tulburări neurologice,* motorii ca: paraplegia spastică sau flască, cvadriplegia sau, senzitive cu creşterea percepţiei olfactive şi auditive, cu exagerarea gustului, în special pentru substanţele sărate.

Psihosindromul se asociază constant, prezentînd un cortegiu impresionant de elemente, pornind de la astenie, fatigabilitate şi adinamie la latenţa reacţiilor, iniţiativă dificilă sau abolită, negativism alimentar, tendinţă la depresie cu sentiment de inutilitate, anxietate, rezistenţă morală scăzută. Activitatea intelectuală este global diminuată cu încetinirea ideaţiei şi reducerea sferei de preocupare. Frecvent, mai ales la femei, se notează neglijenţa fizică şi vestimentară.

— *Tulburări endocrine* — asociate. Rar este semnalată asocierea cu diabetul insipid. Apariţia bolii Addison aduce diureza la valori normale, echilibrarea cortizolică reinstalînd poliuria. Tulburări severe apar în timp, în insuficienţa corticosuprarenală iatrogenă, postsuprarenalectomie bilaterală, cu apariţia unui adenom reactiv hipofizar hipersecretant de ACTH şi MSH, caracterizat prin hiposurenalism sever cu pigmentaţie extremă, la care se adaugă semiologia tumorii hipofizare şi sindrom optochiasmatic (sindrom Nellson).

Tiroidian, întîlnim, în special în formele de origine autoimună (leziune cu dublă localizare), asocierea hipocorticismului cu hipotiroidismul (sindromul Schmidt).

Paratiroidian semnalăm existenţa şi intensitatea tulburărilor spastice. Se citează asocierea hipoparatiroidismului cu hiposurenalismul de origine comună, autoimună.

Tulburările pancreatice sînt severe şi obligatorii, manifestate prin crize hipoglicemice pînă la comă. Apar frecvent dimineaţa la trezire sau la 3—4 ore după o masă bogată în glucide, cu senzaţie de foame, uneori dureroasă, slăbiciune, transpiraţii, epigastralgii, tremurături, anxietate, cefalee.

Scăderile masive ale glicemiei duc la diplopie, midriază, comă. Datorită acestui status hipoglicemic, addisonienii prezintă o sensibiltate severă la insulină.

Asocierea cu diabetul zaharat este rară, sugerînd originea autoimună, agravează boala, iar conduita terapeutică este dificil de condus.

Dereglările gonadale sînt totdeauna prezente, progresive, ducînd în final la o adevărată indiferenţă sexuală.

La bărbat, apar precoce tulburări de dinamică sexuală, cu diminuarea libidoului şi a erecţiei. Morfologic, organele genitale externe sînt hiperpigmentate, cu pete la nivelul glandului, iar la palpare, testiculele sînt hipotrofice. Prezintă oligoastenospermie.

La femeie scade impulsul sexual, frigiditatea fiind constantă. Apar tulburări ale ciclului menstrual cu spaniomenoree pînă la amenoree.

Fertilitatea este diminuată, sarcina în primele trei luni fiind factor agravant pentru boală. Climacteriul se instalează precoce.

Labiile apar hiperpigmentate, iar mucoasa introitului vaginal şi a vaginului prezintă pete violacee.

În timp apar hipoplazie genitală şi depilaţie importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Subliniem particularităţile semiologice din insuficienţa corticosuprarenală cronică apărută în perioada copilăriei sau prepuberal, legate de dezvoltarea individului, cu întîrzierea pubertăţii şi infantilism genital. Creşterea în înălţime este normală, chiar uşor longilină, prin închiderea tardivă a cartilajelor de creştere (semn descris de Parhon).

Clinic, pe prim plan se situează tulburările gastrointestinale cu vărsături, diaree şi deshidratare rapidă. Subliniem frecvenţa convulsiilor. Intensitatea pigmentaţiei este impresionantă. Se descrie o adevărată „foame de sare".

Hipotonia cardiovasculară este întîlnită rar sau este minimă.

Fiziopatologie. Tulburările sînt dependente de triplul deficit în: mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi androgeni adrenali.

— *Deficitul de mineralocorticoizi* duce la:

• imposibilitatea de a reţine sodiul la nivelul tubului renal, prin reducerea pînă la anulare a reabsorbţiei de Na şi Cl, deci fuga masivă urinară a acestor ioni;

• scăderea eliminării de potasiu, cu creştere masivă a valorii sale sangvine.

Prin aceste mecanisme organismul nu este capabil de a elimina în timpul cuvenit o încărcătură de apă şi de a menţine volumul spaţiului extracelular, ceea ce duce la transferul apei în sectorul intracelular.

Rezultanta acestor fenomene este scăderea presiunii osmotice în compartimentul vascular cu tendinţă la colaps şi hiperhidratarea intracelulară, care explică tulburările nervoase, edemul cerebral, greaţa.

Hhiperkaliemia rezultată este responsabilă de tulburările neuromusculare, explicînd în parte astenia musculară şi, de asemenea, modificările electrocardiografice.

— *Deficitul de glucocorticoizi* determină tulburări metabolice, în special asupra echilibrului glicemic, manifestat prin hipoglicemie de fond, cu tendinţă rapidă spre crize hipoglicemice. Fenomenul este explicat, în parte, prin activitatea insulinei neantagonizante de cortizol, prin deficitul procesului de neoglicogeneză, pe seama proteinelor, ca şi prin diminuarea stocajului de glicogen hepatic şi muscular. Acesta din urmă antrenează o fatigabilitate musculară majoră.

Este interesat, de asemenea, turnoverul aminoacizilor, a sintezei de proteine şi a circulaţiei proteinelor ce se situează la un nivel foarte scăzut.

Carenţa cortizolică duce de asemeni la scăderea depozitelor de grăsime, scăderea lipemiei şi colesterolemiei, creşterea corpilor cetonici în plasmă şi urină, cetoacidoza severă din criza addisoniană (coerctabilă prin glucoză).

Deci, deficitul cortizolic face ca transferul de material energetic de la un sector la altul al metabolismului să nu mai fie posibil şi astfel, bolnavul devine dependent de glucoza de aport. Aceasta explică intoleranţa addisonierilor la foame. De asemeni, circuitul metabolic al proteinelor este foarte lent, deci reînnoirea lor este foarte scăzută. Scăderea intensităţii schimburilor energetice duce la suferinţă maximă a ţesutului nervos şi muscular, ceea ce conduce la adinamie şi la tulburări în contractilitatea muşchilor striaţi şi netezi.

Minusul cortizolic, de asemeni, explică defrenajul hipofizar cu decuplare a adrenostatului şi hipersecreţie continuă de ACTH şi beta-MSH

Scanned with OKEN Scanner

(fig. 135) ce duce la melanogeneză crescută cu hiperpigmentaţia progresivă a tegumentelor şi mucoaselor.

— *Deficitul hormonilor androgeni suprarenali* frustează organismul de acţiunea masiv anabolizantă, în special proteică, de acţiunea stenicizantă generală, de participare, alături de hormoni gonadici, la menţinerea sexualizării şi dinamicii sexuale, participînd la starea de astenie globală din această boală.

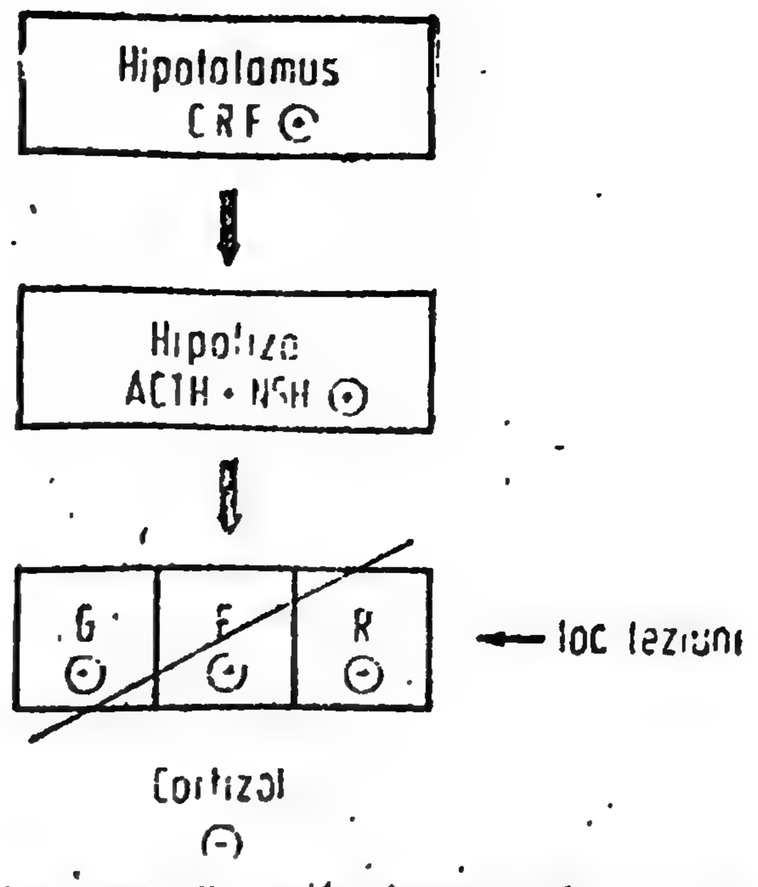


Fig. 135. Secreţia hormonală în insuficienţa corticosuprarenală cronică primară.

Investigaţii. Se adresează celor trei zone ale corticosuprarenalei, apreciind valorile bazale şi răspunsul la stres (stimulare).

I. **Explorarea funcţiei mineralcorticoide:** • Dozarea aldosteronului plasmatic şi urinar şi a metabolitului urinar tetrahidroaldosteronul relevă niveluri scăzute, uneori nodice.

• Deficitul aldosteronic este reliefat şi de modificările electrolitice.

• Ionograma serică evidenţiază scăderea masivă a natriului şi clorului şi creşterea, uneori semnificativă, a potasiului, iar ionograma urinară dă cifre inverse decît cele serice.

• Raportul Na/K urinar şi/sau salivar (normal 2) este crescut.

• Ca o expresie a hiperkaliemiei apar modificările electrocardiografice cu: PQ alungit, QT scurtat, complexul QRS de amplitudine redusă, ST normală, T simetric, ascuţit, cu baza strîmtorată.

• La proba de încărcare cu apă (Robinson-Power-Kapler), cantitatea de apă ingerată se elimină cu întîrziere, datorită repartiţiei inegale în diverse compartimente — deshidratare extracelulară şi hiperhidratare celulară, precum şi a unei creşteri a reabsorbţiei apei la nivelul tubilor renali prin exces de ADH.

• Hematocritul creşte datorită hemoconcentraţiei, dacă nu se asociază cu o anemie marcată.

II. **Explorarea funcţiei glucocorticoide** prin: — **explorări statice:**

• 17-OH (Porter-Silber) — valori scăzute, adesea inferioare a 1 mg/24 h;

• cortizolul plasmatic — dozare diumă (8 a.m.) — surprinde un instantaneu al secreţiei cu cifre sub 10 μg/ml;

• numărarea eozinofilelor arată cifre crescute (glucocorticoizii scad numărul de eozinofile);

• glicemia de bază, totdeauna sub 0,70 g %, iar proba de încărcare la glucoză la 5 ore, arată o pantă ascendentă lentă, prin absorbţie intestinală diminuată, de scurtă durată, după care apare o fază lungă de subdenivelare cu pericol de criză hipoglicemică. Diferenţa arteriovenoasă a glicemiei este mare, printr-un consum tisular mai intens;

• proteinemia poate fi crescută, datorită hipovolemiei;

• colesterolul şi lipidele serice sînt scăzute;

— *explorări dinamice:* • stimularea cu ACTH (synacten sau cortrosyn) cu dozarea bazală şi după administrarea de corticotrofine exo-

gene a 17-OH și cortizolului plasmatic evidențiază un răspuns scăzut, inexistent sau sub valorile de pornire, iar în formele severe de insuficiență, poate declanșa manifestări acute prin epuizare;

• eozinopenia provocată (testul Thorn), cu numărarea eozinofilelor înainte și după 4 h de la administrarea de ACTH exogen, relevă o scădere nesemnificativă (normal scăderea este cu peste 50%);

• testul eozinopeniei provocate prin insulină — 1 u. insulină/10 Kg corp — insulina prin hipoglicemia realizată stimulează ACTH-ul endogen. Rezultatele sînt asemănătoare cu cele din testul Thorn. Testul se efectuează sub control, datorită pericolului de criză hipoglicemică.

III. Explorarea funcției androgene a corticosuprarenalei constă în dozarea 17-Cs urinari, care evidențiază valori scăzute. În cromatografia 17-Cs; se notează scăderea fracțiunii 11 oxi mult sub 2/6 din valoarea totală.

IV. Examenele complementare sînt:

• dozarea de ACTH evidențiază valori ridicate, datorită defrenării hipofizare prin minusul cortizolic, antrenînd și hipersecreția de MSH;

• V.S.H. și I.D.R. la tuberculină pot ajuta la stabilirea etiologiei bacilare a bolii Addison;

• anticorpii anticorticosuprarenali pozitivi, în titru crescut în formele de etiologie autoimună;

• examenele radiologice — radioscopia sau grafia pulmonară evidențiază frecvent scizurite, periscizurite, aderențe pleurodiafragmatice, îngroșări pleurale (semne etiologice bacilare primare), mai rar procese bacilare active, concomitente. Ortodiagrama cordului arată un cord mic, „în picătură", iar radiografia lombară pune uneori în evidență calcificări (15% din cazuri) la nivel suprarenal, indice al leziunii tuberculoase. Radiografia sellară poate fi modificată în insuficiența corticosuprarenală cronică iatrogenă prin suprarenalectomie bilaterală totală.

Forme clinice. Criteriile incriminate în stabilirea formelor clinice sînt de etiologie, vîrsta de apariție, amploarea leziunii, asocierea cu alte endocrinopatii, răspunsul la testul cu ACTH.

— În funcție de etiologie se semnalează insuficiența corticosuprarenală cronică primară prin:

a. leziune tuberculoasă secundară;
b. leziune autoimună;
c. leziune iatrogenă postsuprarenalectomie bilaterală sau terapie prelungită cu glucocorticoizi;
d. leziune genetică — deficit enzimatic.

— În funcție de amploarea leziunii avem insuficiența corticosuprarenală primară:

a. parțială, prin lezarea unei zone;
b. globală, prin lezarea totală a corticosuprarenalei.

— În funcție de vîrstă se descrie insuficiența corticosuprarenală cronică:

a. la copil și adolescent;
b. la adult.

— În funcție de asocierea cu alte endocrinopatii se descriu formele:

a. cu diabetul zaharat;
b. cu insuficiența tiroidiană;
c. cu hipoparatiroidism;
d. cu anemie Biermer.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste forme recunosc leziunea dublă sau multiplă autoimună. Ele pot fi severe, fruste sau disociate.

Formele disociate sînt excepţionale, caracterizate printr-un deficit de sinteză a unei linii hormonale suprarenale.

— Insuficienţa glucocorticoidă pură, rară la copii, şi mai frecventă la adulţi. Clinic se distinge de alte forme de addisonieni prin dozajul de aldosteron care este normal şi prin tratamentul substitutiv ce provoacă o creştere a tensiunii arteriale şi fenomene de intoxicaţie cu apă (atralgii, mialgii etc.).

— Hipoaldosteronismul primar izolat responsabil, la copii, de un tablou acut cu colaps. La adult este excepţional şi provoacă pareze, parestezii, hipotensiune ortostatică, tulburări de ritm cu sindrom Adams-Stokes. Ionograma este relevantă, cu hiponatremie şi hipernatriurie. Valorile 17-OH şi ale cortizolului plasmatic sînt normale. Patogenia acestui deficit este un bloc enzimatic interesînd 18-hidroxilază şi 18-dehidrogenază.

Diagnosticul diferenţial se adresează, în primul rînd, insuficienţei corticosuprarenale cronice secundare, prin leziune hipotalamo-hipofizară cu deficit sau absenţă de ACTH, ce duce la hipotrofie pînă la atrofie corticosuprarenală; evidenţierea leziunii la acest nivel, absenţa pigmentaţiei, frecvenţa şi intensitatea sindromului hipoglicemic, asocieri cu alte insuficienţe (tiroidiană şi/sau gonadică) răspunsul pozitiv la stimularea prelungită cu ACTH pun diagnosticul.

De asemeni, diagnosticul diferenţial se face cu bolile în care există melanodermie, astenie, hipotensiune, scăderea în greutate etc., grupate sau izolate.

— Melanodermia este prezentă şi în:

- hemocromatoză — pigmentarea dată de depozitele de pigmenţi ferici, la nivelul tegumentelor. Afecţiunea se însoţeşte de hepatomegalie cu aspect nodular, dură. Uneori se evidenţiază hiperglicemie şi glicozurie. Dozajul seric al fierului este determinant;
- insuficienţa renală cu pierdere de sare;
- afecţiuni digestive cu diaree şi hiponatremie — ileita Crohn, colita ulceroasă;
- carenţe nutriţionale grave — pelagra — unde pigmentarea se limitează topografic la părţile descoperite şi este precedată de eritem;
- intoxicaţii cronice cu arsen, mercur, plumb, argint;
- acanthosis nigricans unde iniţial aspectul pigmentaţiei este asemănător bolii Addison. În timp, pe ariile hiperpigmentate de pe tegumente şi mucoase apar procese de hiperkeratoză;
- pigmentaţiile etnice — diagnostic uneori foarte dificil de realizat.

— Astenia addisonienilor, cu toate că este foarte caracteristică, trebuie diferenţiată de cea din:

- psihastenie şi neurastenie — astenie prezentă severă, diurnă, dar se atenuează în cursul zilei;
- miastenia gravis, unde astenia este însoţită de ptoză palpebrală, tulburări la deglutiţie etc. şi răspunde la terapia cu prostigmină.

— Anamneza, examenul clinic corect, investigaţiile, scot din discuţie bolile însoţite de scădere ponderală masivă şi tulburări gastrointestinale cum ar fi: tireotoxicoza, insuficienţa hipofizară, anorexia mentală, boli neoplazice, abdomenul acut, criza gastrică tabetică etc.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţie şi prognostic. Boala are, în general, o evoluţie lentă şi progresivă, care, în absenţa măsurilor terapeutice duce la exitus în 1—5 ani. Sînt descrise cazuri cu evoluţie rapidă de cîteva luni, sau lentă, de 10—20 de ani, în special cele cu atrofie suprarenală de origine autoimună.

Prognosticul este agravat şi direct proporţional cu frecvenţa crizelor acute de insuficienţă corticosuprarenală, de coexistenţa bolii cu o tuberculoză viscerală activă, cu frecvenţa episoadelor hipoglicemice ce pot evolua pînă la comă hipoglicemică, cu asocierea infecţiilor acute sau a factorilor agresionali traumatici, accidentali sau chirurgicali, cu lipsa unui tratament complet, corect, prompt, continuu.

INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ

Deficitul masiv, brutal instalat, al bagajului hormonal corticosuprarenal, în special al gluco- şi/sau mineralocorticoizilor, în raport cu necesarul metabolic la un moment dat, declanşează insuficienţa acută.

Accidentul poate deveni manifest în cursul evoluţiei tulburărilor date de erorile enzimatice însoţite de sindromul de pierdere de sare, la nou-născut sau sugar, întîlnit în:

— hiperplazia lipoidă prin defect de 20—22-desmolază, feţi din această cauză neviabili;

— deficitul 3-beta-ol-dehidrogenază, cu manifestări acute frecvente;

— minusul de 21-hidroxilază;

— deficitul de 18-hidroxilază şi 18-dehidrogenază (prin hipoaldosteronism primar sever izolat).

De asemenea, este descris la sugarul cu hipoplazie suprarenală congenitală familială.

La adult şi copil se pot întîlni manifestări de insuficienţă corticosuprarenală acută în:

— sindromul Waterhouse-Friederichsen (în cursul unor maladii infecţioase);

— acutizări ale insuficienţei corticosuprarenale cronice primare (determinate de diverse stresuri);

— postsuprarenalectomie unilaterală, pentru tumoare cu atrofia glandei contralaterale sau bilaterală, pentru hiperplazie, cu excluderea totală şi imediată a sursei de corticoizi;

— acutizări în cadrul panhipopituitarismului;

— iatrogene prin întreruperea bruscă a corticoterapiei sau folosirea necontrolată şi prelungită a blocanţilor biosintezei adrenale (O'p'DDD etc.), hemoragii corticosuprarenale în tratamentele de lungă durată cu anticoagulante.

Forme de insuficienţă corticosuprarenală acută

Sindromul Waterhouse — Friederichsen este consecinţa unei agresiuni infecţioase acute dezvoltate pe un teren predispus, la copii în special.

Infecţia poate fi de cauze variabile, cea mai frecventă fiind septicemia cu meningococ (80%). Mai sînt citate infecţiile difterice, septicemiile cu stafilococ, streptococ, piocianic ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea anatomopatologică este reprezentată de hemoragie sau tromboze suprarenale cu necroză hemoragică bilaterală.

Clinic, bolnavul prezintă tahipnee, tahicardie, tensiune arterială prăbușită, febră mare. Tegumentele sînt acoperite de peteşii, alternînd cu placarde mari hemoragice, confluente. Sufuziuni sangvine pot apărea şi pe mucoase (bucală, conjunctivă etc.).

Frecvent apar cefalee, dureri abdominale, greaţă, vărsături, diaree; adesea — reacţie meningeală. În final se instalează colaps, hipotermie, comă. Coma este aproape în totalitate ireversibilă.

Criza addisoniană poate apărea pe parcursul evoluţiei insuficienţei corticosuprarenale cronice, mai rar ca debut al ei. Este provocată de suprasolicitări fizice sau psihointelectuale, boli intercurente, dezordini digestive, modificări bruşte termice, traumatisme accidentale sau chirurgicale, întreruperea terapiei substitutive etc.

Episodul acut este precedat de accentuarea bruscă şi intensă a semnelor preexistente, semne de deshidratare extracelulară, agravarea melanodermiei, scădere ponderală rapidă şi impresionantă, prostraţie extremă, prăbuşire tensională.

Semnele crizei acute se materializează prin tulburările următoare:

— tegumentare cu: melanodermie excesivă, tegumente livide, reci, deshidratate, extremităţi transpirate, îngheţate, cianotice;

— crampe musculare, dureri în special lombare (ce pot duce la interpretări eronate);

— pulmonare cu: dispnee, uneori respiraţie tip Kussmaul;

— manifestări digestive cu: greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale epi- sau hipogastrice, cu caracter acut, scădere ponderală marcată;

— adevărată encefalopatie addisoniană cu cefalee, cu fotofobie, convulsii, mioclonii, tulburări de termoreglare cu hipotermie, anxietate, agitaţie, uneori agresivitate, stări confuzionale, delir, obnubilare, torpoare;

— absenţa setei, oligurie, anurie;

— dezordine cardiacă severă ce condiţionează prognosticul, cu hipotensiune masivă, pînă la colaps vascular, puls rapid, filiform, depresibil şi moarte prin insuficienţă circulatorie acută.

Laboratorul evidenţiază perturbări majore ale echilibrului hidroelectrolitic cu hemoconcentraţie, hiponatremie, hiperkaliemie, hipoglicemie, hiperazotemie, acidoză terminală, iar valorile hormonale sînt prăbuşite.

Fiziopatologia sindromului este dominată de carenţa acută de hormoni corticosuprarenali, urmată de pierderea masivă de apă şi sare din sectorul extracelular, ceea ce duce la hipovolemie importantă şi vasoconstricţie reacţională generalizată. Evoluţia, în afara unui tratament eficient şi prompt, duce în cîteva ore la comă profundă şi moarte.

Tratament. Etiologia preponderentă a bolii Addison, în ţara noastră, fiind infecţia tuberculoasă secundară, tratarea corectă şi dispensarizarea purtătorilor de procese primare pot fi considerate ca măsuri profilactice.

Argumentul este valabil şi în cadrul tratamentului curativ, cînd tratamentul etiologic, antituberculos se impune, cu rezultate remarcabile.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul a fost preconizat şi impus terapiei insuficienţei corticosuprarenale cronice, de reprezentanţii şcolii româneşti de endocrinologie.

Tratamentul endocrin este un tratament substitutiv, care prin jocul dozelor trebuie să echilibreze bilanţul hormonal necesar unei vieţi normale, prin supleerea gluco- şi mineralo-corticoizilor în special şi a androgenilor, cînd este necesar.

Tratamentul este individualizat, direct proporţional cu gradul insuficienţei, cu starea bolnavului, în condiţii de viaţă normală sau de stres.

Tratamentul insuficienţei cortico-suprarenale primare cronice. Corticosuprarenala normală secretă la adult aproximativ 10—25 mg cortizol/24 h, cu pisc secretor matinal, în proporţie de aproximativ 70% diurn.

Doza de glucocorticoizi administrată este destul de constantă, în funcţie de greutatea corporală, dar variabilă în funcţie de unii parametri morfologici şi de activitate. Doza este crescută la longilinii cu activitate intensă, în timp ce pentru bolnavii în vîrstă sau hipertensivi, doza poate fi mult mai scăzută. De asemenea, unele medicamente cresc metabolismul glucocorticoizilor, necesitînd doze sporite — fenobarbitalul, difenilhidantoinele — etc.

Alterările hepatice prin diminuarea metabolismelor fac ca dozele să fie mai scăzute.

Supleerea glucocorticoizilor se realizează cu hidrocortizon sau/şi cortizon 25 mg/zi sau prednison 7,5—10 mg/zi, administrate în două doze, mimînd variaţia diurnă fiziologică a secreţiei de cortizol.

Reperul imediat clinic ce evidenţiază o administrare corectă este reducerea pigmentaţiei.

Glucocorticoizilor li se asociază terapia cu mineralocorticoizi, dezoxicorticosteron acetat i.m. 5 mg la 3—5 zile sau aldosteron 1 mg. i.v. sau fludrocortizon acetat (produs sintetic) într-o doză unică, orală, zilnică de 0,05—0,2 mg.

Valabilitatea tratamentului poate fi apreciată în funcţie de tensiunea arterială ortostatică, greutatea corporală, prezenţa eventualelor edeme şi de nivelul electroliţilor plasmatici, în special al potasiului. În caz de hipertensiune, creştere ponderală cu 0,5 Kg/zi, edeme, hipokaliemie, se reduce doza sau se distanţează administrarea. Terapia gluco- şi mineralo-corticoidă va fi completată de anabolizante — testosteron la bărbat sau derivaţii săi metilaţi la femeie, — vitamine, în special vitamina C, soluţii acide (HCl) pentru combaterea hipo- sau anaciditătii etc.

Dozele terapeutice sînt variabile, în funcţie de stres, motiv pentru care bolnavii trebuie educaţi în acest sens. Este necesar ca bolnavul să recunoască simptomele majore ale maladiei, să raporteze medicului orice schimbare, să poarte asupra lui menţiunea glucodependenţei sale. Pentru tratarea stresurilor minore, infecţiilor respiratorii, stării febrile, deranjamentului gastro-intestinal, extracţiei dentare etc., doza de glucocorticoizi va fi dublată, pînă ce factorul supraadăugat va fi îndepărtat. Arareori durează mai mult de 4—5 zile.

Dacă starea generală continuă să se agraveze, dacă apar vărsăturile, ce împiedică administrarea dozelor orale, dacă este necesară intervenţia chirurgicală sau apare un infarct de miocard, terapia urmează calea parenterală la doze crescute pînă la 300 mg hidrocortizon zilnic.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă stresul este previzibil (necesitatea unei intervenţii chirurgicale) se recomandă începerea terapiei glucocorticoide cu o zi înainte sau cel puţin cu cîteva ore în avans, deoarece aceşti produşi nu acţionează imediat după administrare; se continuă pînă s-a restabilit postoperator, după care se scade treptat, pînă la doza de întreţinere.

Creşterea dozei de mineralocorticoizi arareori se face necesară în caz de stres, deoarece nivelul ridicat al glucocorticoizilor îi suplineşte activitatea. La un necesar masiv cortizolic se poate întrerupe temporar terapia cu mineralocorticoizi.

In caz de sarcină, se menţine doza substitutivă cu ajustările impuse de evoluţie, In caz de vomă, hipotensiune, hiperkaliemie, dozele cresc şi invers, în prezenţa hipertensiunii, a edemelor sau hipokaliemiei. Frecvent, în partea a doua a sarcinii, dozele scad. Naşterea, însă, trebuie considerată ca stres major.

Pe întreg parcursul bolii, cel mai frecvent toată viaţa, substituţia corticoidă trebuie susţinută doar de date obiective, excluzînd subiectivismul bolnavului, pentru a evita fenomenele de supradozaj. Excesul duce la hipercatabolism proteic, la creşterea eliminării urinare a potasiului, calciului şi fosforului, cu descreşterea excreţiei de sodiu, scăderea toleranţei la glucoză, supresia imunităţii celulare cu creşterea masivă a riscului de infecţii etc.

Regimul alimentar necesită un aport crescut de glucide şi proteine, cu evitarea produselor cu potenţial toxic (conserve, ciuperci etc.), dublat de un regim de viaţă de cruţare.

Tratamentul insuficienţei corticosuprarenale acute. Insuficienţa corticosuprarenală acută reprezintă o urgenţă majoră, prognosticul fiind proporţional cu promptitudinea, corectitudinea şi eficienţa terapiei. Instituirea medicaţiei urmăreşte corectarea deshidratării şi a colapsului, reechilibrarea electrolitică, combaterea hipoglicemiei, supleerea steroidă — glucocorticoidă în special —, combaterea factorilor cauzali.

Tratamentul trebuie iniţiat după măsurarea prealabilă a cortizolului plasmatic, dar nu este condiţionat de aflarea rezultatului.

Se administrează intravenos, în perfuzie, soluţie normosalină de glucoză 5—10%, în cantităţi descrescînde, în funcţie de vîrsta bolnavului (aproximativ 120 ml/Kg corp la sugar şi 50 ml/Kg corp la adult), în primele două ore necesitînd un sfert din cantitatea totală. Se asociază hemisuccinat de hidrocortizon 300—400 mg/zi, prima priză la 100 mg. i.v. rapid, urmată la fiecare 8 ore de 100 mg în perfuzie continuă. Nu folosim cortizolul acetat intramuscular, datorită absorbţiei variabile la aceşti bolnavi, adesea în stare de şoc.

Doza de 300—400 mg hemisuccinat de hidrocortizon poate suplini şi activitatea mineralocorticoizilor, motiv pentru care administrarea lor iniţială nu este totdeauna necesară.

După ce starea pacientului s-a ameliorat, doza se poate reduce zilnic cu 1/3, pînă la doza substitutivă de bază, aproximativ în 5—6 zile.

Cînd doza de glucocorticoizi ajunge la mai puţin de 100 mg/zi, administrarea de mineralocorticoizi devine necesară, administrîndu-se dezoxicorticosteron acetat i.m. 1 mg×2/zi, la sugar, 10 mg/zi la adult, sau aldosteron 1 mg i.v. sau fludrocortizon acetat 0,1—0,2 mg pe zi (Florinef® sau Astonin®). In timpul crizei administrarea lichidelor şi elec-

Scanned with OKEN Scanner

liților este tot atît de importantă ca și reechilibrarea hormonală, sub un control riguros al tensiunii arteriale și greutății. O soluție salină hipertonică nu este indicată decît în cazurile cînd sodiul este scăzut la limita critică.

Hiperkaliemia răspunde, în general, la creșterea volumului și substituția gluco- și mineralocorticoidă; nu necesită o terapie specifică. Folosirea vasopresoarelor pentru combaterea colapsului vascular sau a soluțiilor bicarbonate indicate în cazurile cu acidoză nu se face decît în cazurile extreme.

Tratamentul factorilor determinanți este absolut obligatoriu cu antibiotice în infecții, plasmă sau sînge în hemoragii ș.a.m.d.

O îmbunătățire a stării bolnavului trebuie sesizată la cîteva ore după instituirea tratamentului, dacă diagnosticul de criză acută corticosuprarenală a fost corect.

Scanned with OKEN Scanner

M. COCULESCU

SISTEMUL CATECOLAMINERGIC

Medulosuprarenalele sînt o componentă a sistemului neuroendocrin catecolaminergic, care are un rol esențial în adaptarea organismului la stres.

Organizarea sistemului catecolaminergic. Sistemul catecolaminergic, numit și sistemul simpatoadrenal, are o componentă în sistemul nervos central și una periferică. Aceasta din urmă cuprinde cele două medulosuprarenale, celulele cromafine extraadrenale (situate retroperitoneal paraaortic în organul Zuckerkandl de la bifurcația aortei, în glomusul carotidian, și în alte țesuturi), ca și neuronii din ganglionii vegetativi simpatici cu fibrele lor nervoase postganglionare.

Medulosuprarenalele sintetizează trei hormoni catecolaminici: epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) și dopamina. Toți trei pot fi considerați neurohormoni, deoarece celulele cromafine medulosuprarenale au caracter de paraneuron, iar medulosuprarenalele sînt analoage cu ganglionii vegetativi simpatici (au aceeași origine embriologică, aceeași inervație prin fibre preganglionare colinergice și același efector funcțional — o substanță catecolaminică). Neuronii catecolaminergici sintetizează la om norepinefrina sau dopamina ca mediatori chimici (neurotransmițători). Medulosuprarenalele, prin poziția lor anatomică specială, înconjurate de corticosuprarenale, asigură conversia majorității norepinefrinei în epinefrină, printr-o enzimă activată de hidrocortizon. Dintre cele trei catecolamine circulante, norepinefrina liberă, aflată în cantitatea cea mai mare, are origine predominant neuronală, epinefrina are origine exclusivă din celulele cromafine, în majoritate din medulosuprarenale, iar dopamina are origine mixtă în medulosuprarenală și nervii noradrenergici. Alte surse, inclusiv nervii dopaminergici, au o contribuție mică la producția de catecolamine plasmatice. Dopamina a fost considerată mult timp doar precursor hormonal. În prezent se știe că la om, în repaus, dopamina plasmatică reprezintă 1/5 din catecolaminele libere și peste 1/2 din catecolaminele totale circulante (fig. 136).

Sistemul catecolaminergic central coordonează funcția sistemului simpatoadrenal periferic pe cale nervoasă, mediatorul chimic final

Scanned with OKEN Scanner

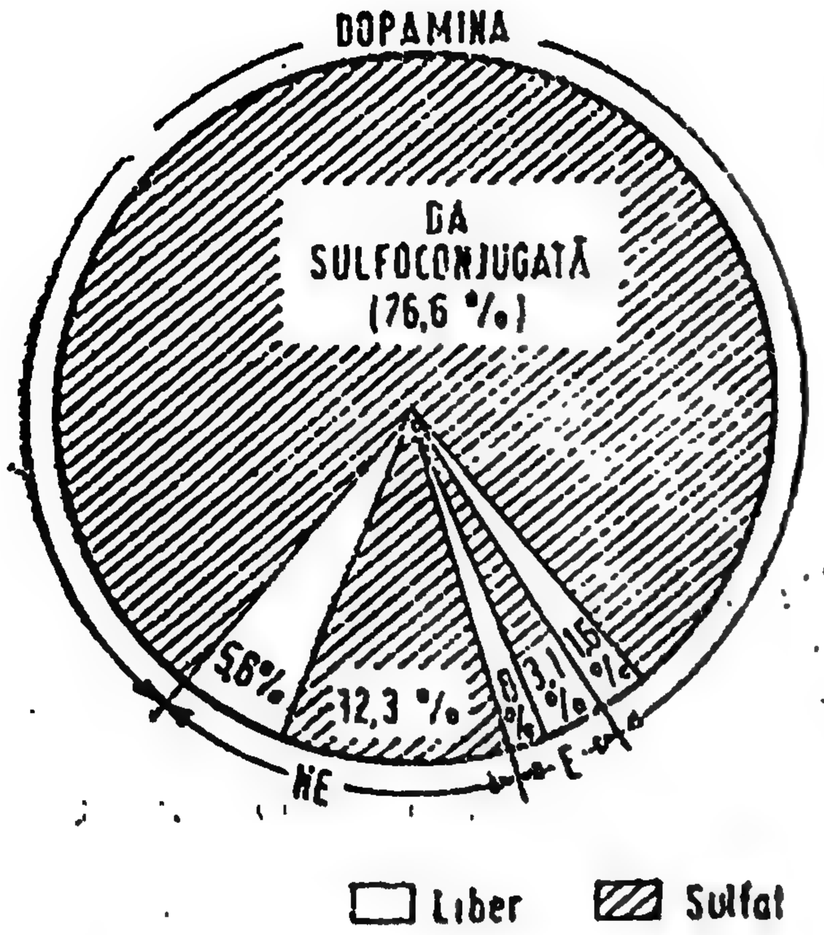


Fig. 136. Proporţiile relative ale celor trei catecolamine în plasmă la om. Concentraţiile absolute (medie ± ESM nmol/l plasmă), la normal, în repaus, sînt pentru norepinefrină + epinefrină totale (libere şi conjugate) (NE + E): 8,75 ± 1,25; pentru dopamină (DA) totală (liberă + conjugată): 7,18 ± ± 0,72, cu raportul NE + E/DA = = 1,2. În hipertensiunea arterială esenţială acest raport devine subunitar, iar în timpul paroxismului hipertensiv concentraţia dopaminei totale plasmatice este de douăzeci ori mai mare decît NE + E totale (după S. Snider, G. Kuchel 1983).

fiind acetilcolina. Din punct de vedere umoral cele două sisteme sînt separate prin bariera hematoencefalică. Această organizare a sistemului simpatoadrenal explică caracterul generalizat, rapid şi anticipativ al reacţiilor catecolaminergice la variaţiile factorilor din mediu, particularităţi caracteristice controlului prin neurohormoni (control neuroendocrin).

Embriologic. Medulosuprarenalele au origine neuroectodermală comună cu ţesutul nervos simpatic. Celulele crestei neurale, simpatogoniile, se diferenţiază în feocromoblaste şi neuroblaste (simpatoblaste). Feocromoblastele vor deveni celule cromafine, numite feocromocite, care se pot localiza în medulosuprarenală sau extraadrenal (în organul Zuckerkandl şi paraganglioni). Neuroblastele vor deveni neuroni adrenergici ai ganglionilor vegetativi simpatici. Catecolaminele apar în viaţa fetală întîi în sistemul nervos simpatic (la 7 săptămîni), apoi în ţesutul cromafin extraadrenal paraaortic, care domină viaţa fetală, apoi, în medulosuprarenale (la 12 săptămîni). Sinteza norepinefrinei este dominantă în perioada fetală.

Morfologie. Medulosuprarenalele sînt situate în partea centromedială a ambelor glande suprarenale. La normal au o masă de aproximativ 0,5 g şi reprezintă circa 8% din volumul total al suprarenalelor. Sînt vascularizate de arterele subfrenice sau de artera celiacă, direct în aortă şi/sau din arterele renale. Primesc o parte din sînge din venele corticalei, printr-un sistem port local. Venele suprarenale se varsă în cava inferioară sau în vena renală stîngă. Medulosuprarenalele sînt inervate pe calea nervilor splanhnici.

Reacţia cromafină, caracteristică, constă în apariţia unui pigment brun în prezenţa dicromatului de potasiu. Se datoreşte prezenţei epinefrinei, dar are specificitate relativă, deoarece apare şi în celulele serotoninice. Aspectul caracteristic a medulosuprarenalei apare la microscopul electronic (nu la cel optic) şi se datoreşte granulelor de depozit al catecolaminelor. Histochimic, celulele medulosuprarenalei aparţin sistemului APUD: conţin enzime care captează şi decarboxilează precursori ai aminelor, conţin catecolamine, serotonină şi peptide biologic active.

Hormonologie. *Structura chimică.* Cei trei principali hormoni medulosuprarenali — epinefrina, norepinefrina şi dopamina — sînt catecolamine, adică amine biogene cu nucleu fenolic dihidroxilat (nucleul catecol) (fig. 137). În plus la om, medulosuprarenalele sintetizează peptide biologic active de tipul metencefalinei, leuenkefalinei, se pare de tipul vasopresinei şi oxitocinei şi amine biogene de tip serotonină, al cărei rol fiziologic nu se cunoaşte.

Scanned with OKEN Scanner

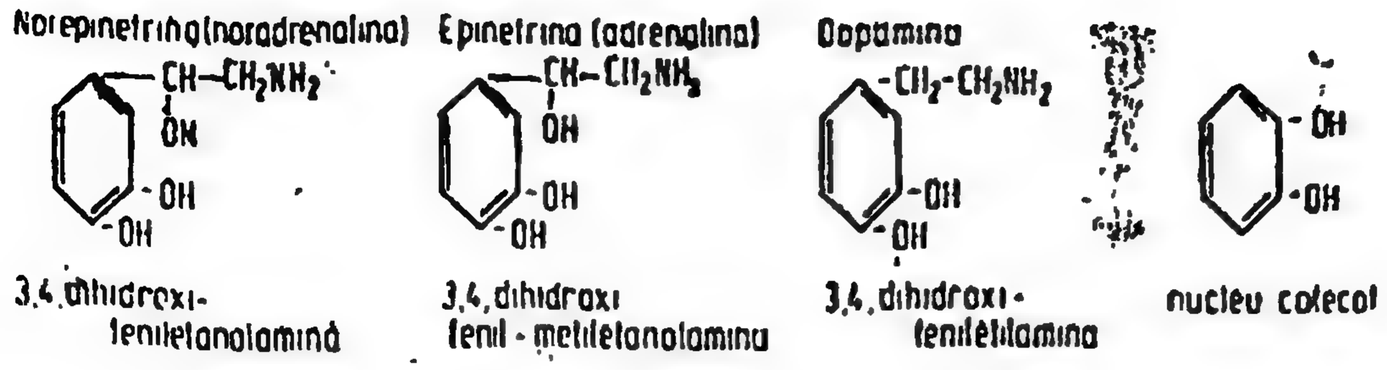


Fig. 137. Neurohormonii catecolaminici.

Producție. La adultul normal, 80% din secreția de catecolamine medulosuprarenale este reprezentată de epinefrină. Pînă la adrenarha pubertară proporția epinefrinei este mai mică. Rata apariției NE plasmatice este de 0,35 mcg/m² min, iar clearence-ul metabolic al NE este de 2.5±4 ml/kg·min, la o concentrație plasmatică între 70—400 ng/l NE liberă; contribuția medulosuprarenalelor în raport cu a fibrelor nervoase adrenergice nu este încă precizată. Pentru epinefrină clearance-ul metabolic este 52±4 ml/kg·min la o concentrație de E libere plasmatice de 10—70 ng/l. Clearance-urile cresc cu peste 50% cînd crește concentrația plasmatică a catecolaminelor, fapt obișnuit în variate stări fiziologice și fiziopatologice (fig. 138 și 139). La omul normal, în repaus, raportul între norepinefrine+epinefrine plasmatice totale și dopamina totală plasmatică este 1,2. În stres însă, producția de dopamină crește mult mai mult decît cea de norepinefrină+epinefrină, iar raportul devine subunitar. Același fenomen se observă la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială. Astfel, medulosuprarenala și terminațiile nervoase simpatice periferice devin parțial și temporar „dopaminergice" în cursul stresului.

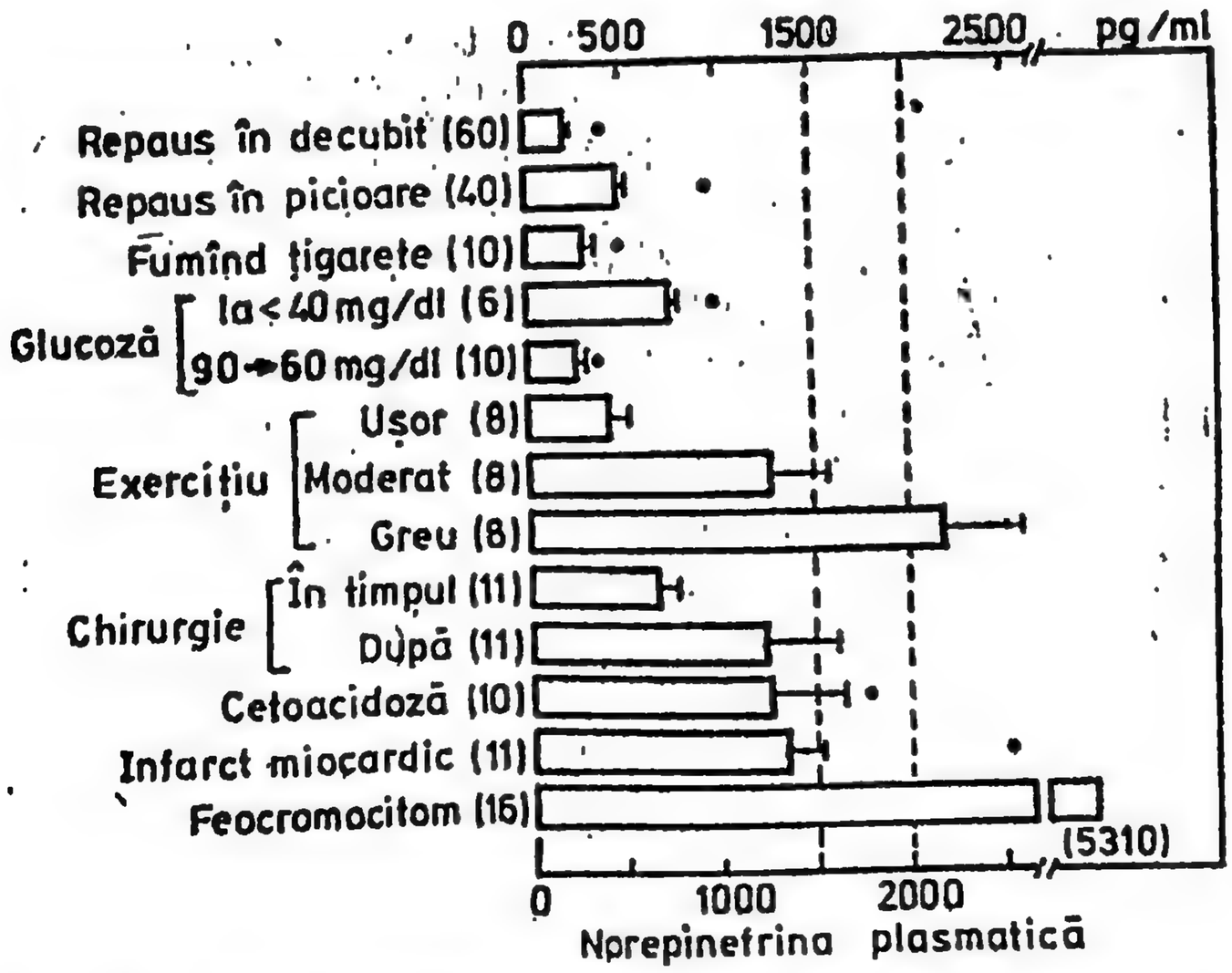


Fig. 138. Nivelul norepinefrinei plasmatice în variate stări fiziologice și fiziopatologice la om (ng/l, media ± ESM). Liniile punctate indică concentrațiile necesare pentru a produce efecte metabolice și hemodinamice măsurabile la omul normal. Numerele din paranteze indică numărul de persoane studiate, iar punctele negre reprezintă valorile maxime observate (după H. L. Bleich, M. J. Moore, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

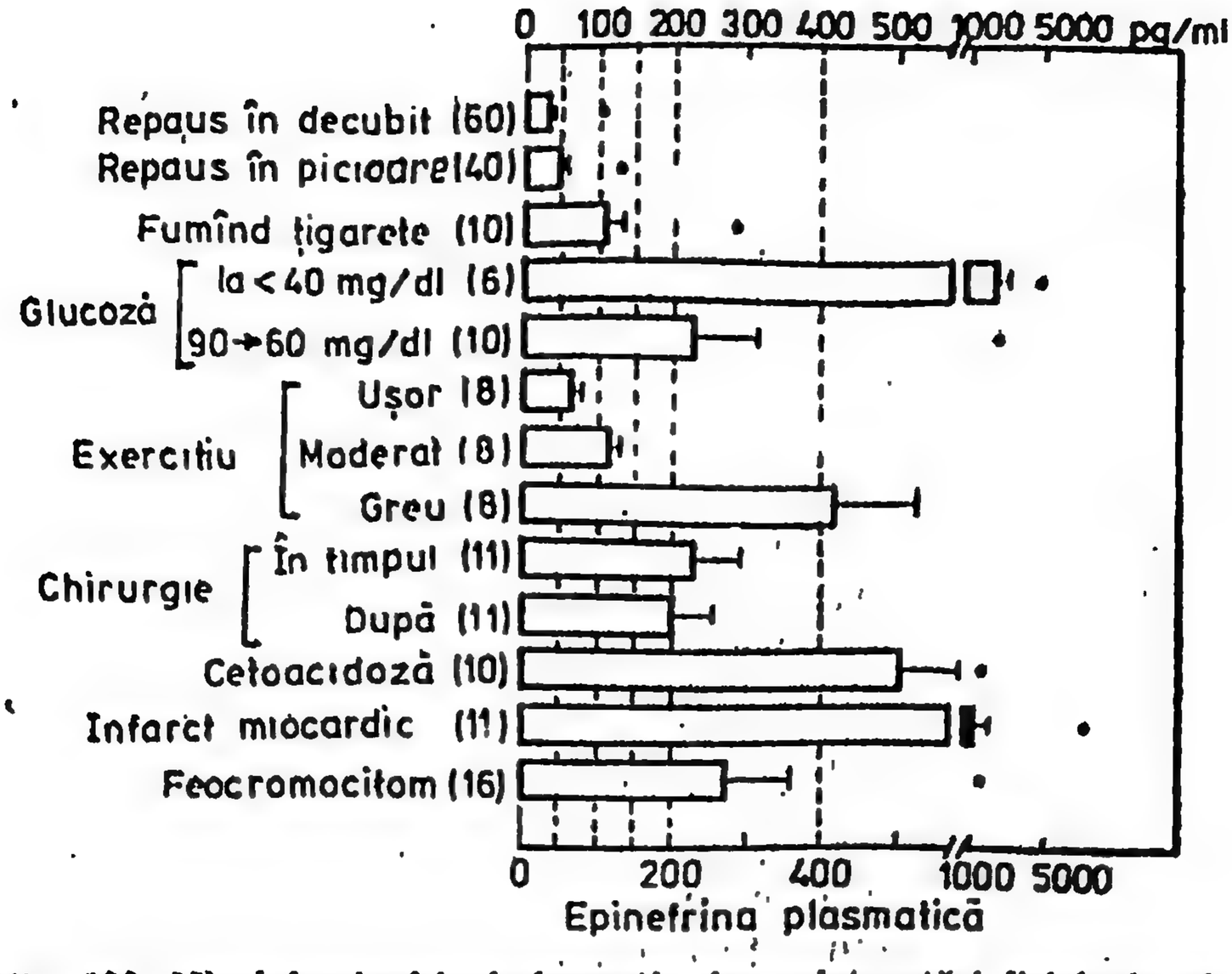


Fig. 139. Nivelul epinefrinei plasmatice în variate stări fiziologice şi fiziopatologice la om (ng/l, media ± ESM). Aceeaşi legendă ca la fig. 138. Primele linii punctate indică concentraţiile de E necesare pentru a modifica frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială sistolică şi glicerolul sangvin (la 50—100 ng/l), apoi concentraţiile necesare pentru a creşte glicemia, lactacidemia şi acidul β-hidroxibutiric şi tensiunea arterială diastolică (la 150—200 ng/l) şi, în final, concentraţiile E la care descreşte insulina plasmatică (400 ng/l), la omul normal (după H. L. Bleich, M. J. Moore, 1980).

Biosinteza catecolaminelor are patru trepte, reglate de enzime specifice: tirozina → DOPA → Dopamina (DA) dihidroxifeniletilamina), → norepinefrina (noradrenalina) → epinefrina (adrenalina). Prima reacţie, asigurată de tirozinhidroxilază, şi a patra catalizată de PNMT (feniletanolamin-N-metil-transferaza) limitează rata producţiei şi asigură controlul fiziologic al biosintezei (fig. 140). Alfametiltirozina care inhibă tirozinhidroxilaze poate scădea producţia de catecolamine cu 60—80% în circa 24 ore (în plus apare un fals neurotransmiţător: metaraminolul care are sub 5% din efectele periferice ale norepinefrinei).

Biosinteza encefalinelor adrenale este studiată cu tehnicile de inginerie genetică: s-a realizat deocamdată clonarea feocromocitelor umane, cu stabilirea secvenţelor cDNA şi a mRNA care asigură sinteza precursorului proenkefalinelor adrenale umane.

Depozitarea catecolaminelor în feocromocite, ca şi în neuroni, se face în granule (vezicule) caracteristice: unele celule au granule cu norepinefrină, altele (majoritatea) cu epinefrină. Granulele reprezintă locul de sinteză a norepinefrinei (deoarece conţin dopamin-beta-oxidaza), de recaptare a tuturor celor trei catecolamine, de depozitare a lor şi de protecţie contra degradării enzimatice prin legarea norepinefrinei şi a epinefrinei de ATP şi de o proteină numită cromogranină. Medicamente ca reserpina şi guanetidina golesc depozitele de catecolamine din granule. Guanetidina şi falşii neurotransmiţători sînt captate intragranular, ceea ce a permis efectuarea scintigrafiei medulosuprarenale. Depozitarea enkefalinelor pare a avea loc în aceleaşi celule cu catecolaminele.

Scanned with OKEN Scanner

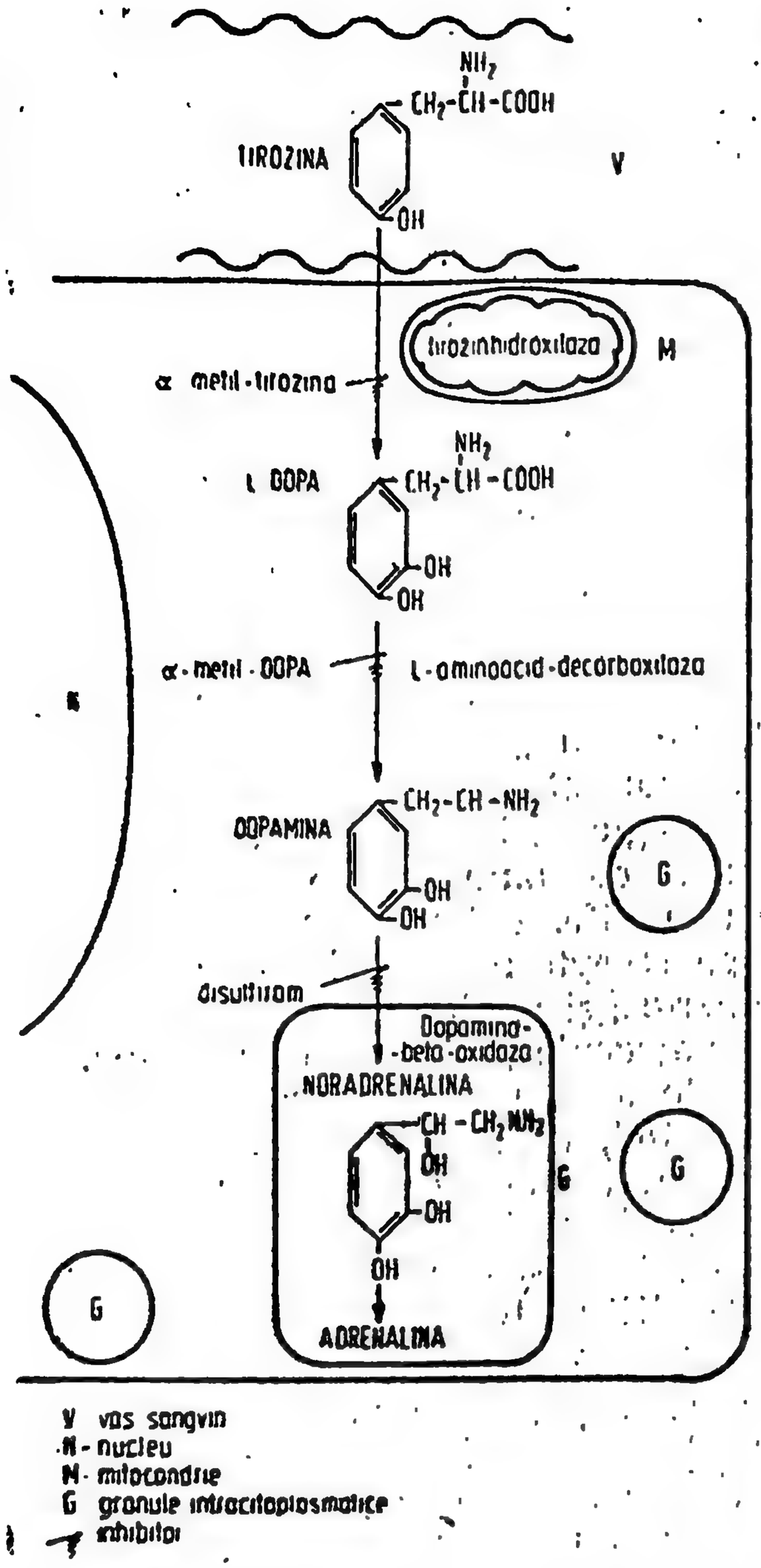


Fig. 140. Biosinteza catecolaminelor (schemă M. Coculescu).

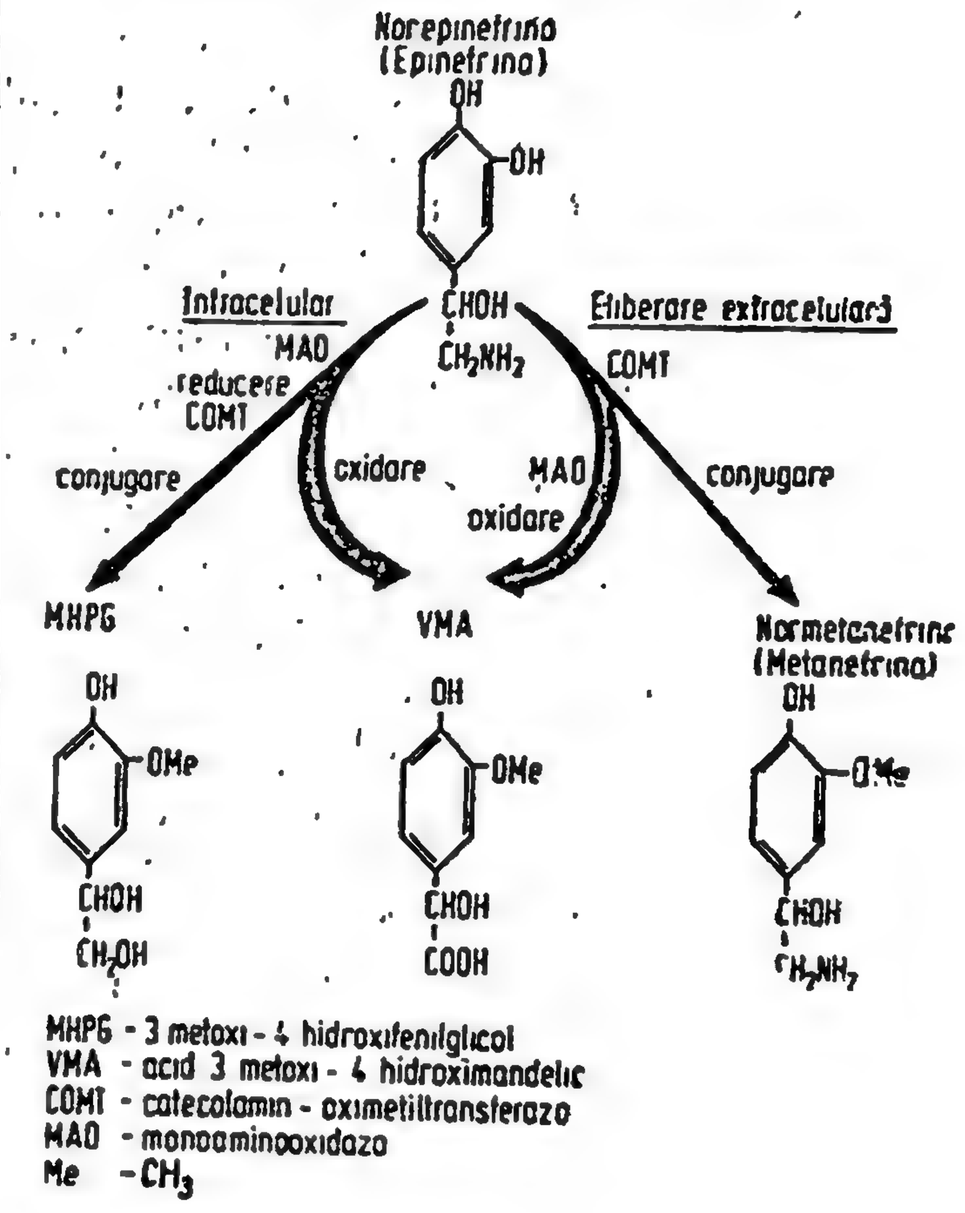


Fig. 141. Metabolismul norepinefrinei la om (după Kopin și colab., 1983).

Eliberarea catecolaminelor se efectuează, în majoritate, prin exocitoza conținutului granulelor de depozit, inclusiv a dopaminβoxidazei, sub acțiunea influxului nervos, cu mediația acetilcolinei și a calciului. Catecolaminele dispar din circulație foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de circa un minut și trec în țesuturi pentru a acționa receptorii alfa- și beta-adrenergici sau pe receptorii dopaminergici (DA_1 și DA_2). Catecolaminele conjugate: 95% din dopamină și 78% din NE+E totale (predominant sulfoconjugate) reprezintă o formă de transport și depozit fără activitate biologică a catecolaminelor.

Metabolizarea catecolaminelor se face pe patru căi: a. în majoritate sînt inactivate fără degradare prin recaptarea în granulele de depozit; b. norepinefrina și epinefrina active din circulația sistemică sînt degradate în proporție de 70% prin oximetilare de către COMT cu formare de normetanefrină sau metanefrină. COMT poate fi inhibată de pyrogalol; c. catecolaminele din citoplasma feocromocitelor, a neuronilor și a altor celule, ca și 5% din cele circulante, sînt degradate de MAO și apoi oxi-

Scanned with OKEN Scanner

date cu formare de VMA (acid vanilmandelic) pentru norepinefrină și epinefrină, și de HVA (acid homovanilic) pentru dopamină. Pargilina și deprenilul sînt inhibitori MAO; d. rinichiul excretă sub formă liberă 7% din cele trei catecolamine. Restul catecolaminelor circulante sînt sulfoconjugate, afinitatea maximă avînd-o dopamina (v. fig. 136). În concluzie VMA urinar reflectă cantitatea globală de epinefrină și norepinefrină tisulară, pe cînd metanefrina și normetanefrina indică numai fracțiunea de catecolamine active din circulație (fig. 141).

Rol fiziologic. Sistemul catecolaminergic este unul dintre principalele sisteme neuroendocrine care asigură adaptarea organismului la stres, cu menținerea homeostaziei mediului intern, fapt evidențiat de W. B. Cannon în cartea sa „Înțelepciunea trupului". Simpatoadrenalectomia chirurgicală, chimică (cu 6-hidroxidopamină) sau imunologică permite supraviețuirea, dar numai în condiții constante de mediu, care evită oscilațiile extreme de temperatură, efort, dietă, traumatisme etc.

Sistemul catecolaminergic central provoacă o reacție psihocomportamentală la stres de tipul „furie-luptă" sau „frică-fugă", și declanșează rapid și adesea cu anticipație sistemul catecolaminergic periferic (din care fac parte medulosuprarenalele), care asigură adaptarea circulației cardiovasculare și a reacțiilor metabolice la consumul energetic caracteristic stresului. Catecolaminele eliberate în periferie din medulosuprarenale și din neuronii simpatici acționează pe receptorii tisulari specifici, de tip alfa- și beta-adrenergic sau dopaminergic, și produc efecte foarte variate, care nu sînt nici întîmplătoare, nici antagonice, ci integrate în răspunsuri complexe cu semnificație fiziologică în adaptarea organismului. Se pare că aceasta se realizează, în primul rînd, prin repartiția diferențiată a receptorilor adrenergici în diferite țesuturi (de exemplu, receptorii $beta_1$ în miocard și țesutul adipos, receptorii $beta_2$ în vasele mușchilor striați și bronhii, receptorii $alfa_1$ predomină în vasele cutanate); cantitatea și tipul catecolaminelor secretate pot modifica afinitatea și numărul receptorilor tisulari, și posibil chiar calitatea de alfa- sau beta-receptor.

Efectele directe tisulare și metabolice ale catecolaminelor sînt prezentate în tabelul 31. Ele sînt potențate de modificările în circulația sangvină și în secreția celorlalte glande endocrine produse tot de catecolamine. Exemplificăm cu răspunsurile cardiovasculare și metabolice.

Asupra aparatului cardiovascular activarea sistemului catecolaminergic determină: stimularea globală cardiacă (receptori $beta_1$) cu vasoconstricția vaselor subcutane, splanhnice și renale (receptori $alfa_1$) și dirijarea sîngelui spre creier, miocard, și musculatura striată, unde apare vasodilatație (receptori $beta_2$-adrenergici și dopaminergici DA_1), dacă producția de epinefrină medulosuprarenală sau de dopamină sînt suficiente. Substanțele nutritive mobilizate de catecolamine vor fi dirijate preferențial spre organele bine irigate. După cum am menționat, la orice stres medulosuprarenala și nervii adrenergici devin parțial și temporar „dopaminergici" prin activarea tirozinhidroxilazei mai mult decît a dopamin-beta-oxidazei.

Efectele metabolice ale catecolaminelor sînt de tip ergotrop. Ele constau în creșterea producției de energie și în mobilizarea substanțelor nutritive din depozite în și înspre țesuturile care le vor utiliza. Astfel se activează glicogenoliza hepatică (receptori beta și alfa), glicoliza musculară (receptori $beta_2$) cu furnizare de lactat pentru ficat și miocrad, lipoliza (receptori $beta_1$), cu mobilizarea acizilor grași și a glicerolului, pro-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 31

Efecte mediate de receptori adrenergici

Receptor (raportul eficienței epinefrină/norepinefrină)	Țesut	Localizare predominantă	Efect
alfa$_1$ (E > NE)	Musculatura netedă	Vase sangvine mari	Vasoconstricție
		Vase subcutane	
		Vase mezenterice	
		Vase renale	
		Vase hepatice	
		Vene	
		Uter	Contracție
		Miometru	„
		Iris	„ (midriază)
		Capsulă splenică	„
	Endocrin	Insule pancreatice	Inhibă secreția
	Hepatic	Hepatocit	Gluconeogeneză
			Glicogenoliză
	Gl. sudoripare	Palme, tălpi (recepție)	
alfa$_2$ (E = NE)	Neuroni și celule cromafine	Presinaptic	Inhibitori: relaxare intestin
beta$_1$ (E = NE)	Miocard	Fibră miocardică	Inotrop + cronotrop
			Batmotrop +
			Dromotrop +
	Țesut adipos	Adipocit	Lipoliza
	Țesut hepatic	Celulă hepatică	Glicogenoliza cu hiperglicemie
	Musculatură netedă	Intestin	Relaxare
beta$_2$ (E ⩾ NE)	Musculatură netedă	Vasele mușchilor striați	Vasodilatație
		Vase coronare	
		Vase cerebrale	
		Bronhii	Bronhodilatație
		Intestin	Relaxare
		Miometru	Relaxare
	Endocrin	Celule pancreas: glucagon	Secreție
		Ap. juxtaglomerular Renal: renină	„
		Cel. paratiroide; paratiormon	„
		Foliculi tiroidă; tiroxină	„
		Celule parafoliculare tiroidiene: calcitonină	„
		Celule D stomac: gastrina	„
		Pinealocit: melatonină	„
	Musculatură striată	Fibră musculară	Glicoliză cu lactacidemie
			Contracție

Scanned with OKEN Scanner

teoliza hepatică și ketogeneza hepatică (receptori neprecizați) și gluconeogeneza hepatică pe baza lactatului, a glicerolului și a aminoacizilor, cu creșterea producției de uree (receptori alfa adrenergici). Acțiunile catecolaminelor asupra pancreasului le potențează efectele metabolice prin creșterea secreției de glucagon (receptori beta) și inhibarea secreției de insulină (receptori alfa adrenergici predominanți).

Concepția tradițională după care norepinefrina are efecte predominant cardiovasculare, iar epinefrina efecte metabolice a suferit importante modificări. Astfel, receptorii $beta_1$ miocardici au afinitate aproape egală pentru cei doi hormoni, ca și receptorii $alfa_1$ vasculari; doar receptorii $beta_2$, care asigură vasodilatația în unele sectoare și glicogenoliza musculară, sînt activați preferențial de epinefrină; în schimb, lipoliza din țesutul adipos și glicogenoliza hepatică apar realizate predominant de norepinefrină prin receptori $beta_1$.

În concluzie, rolul specific al medulosuprarenalei în cadrul sistemului catecolaminergic este greu de precizat. Secreția medulosuprarenalei pare să prelungească efectele periferice ale stimulării sistemului nervos simpatic și să le nuanțeze, prin intervenția epinefrinei, hormon caracteristic adrenal. Adrenalectomia bilaterală, deși scade cu peste 80% excreția epinefrinei, este compensată de producția mai mare de norepinefrină neuronală.

Mod de acțiune. Catecolaminele produc efecte tisulare și metabolice, acționînd pe receptorii adrenergici specifici din membrana celulară, ceea ce determină apariția unui mesager intracelular de ordinul doi, care produce răspunsul celular caracteristic țesutului.

Receptorii adrenergici sînt localizați atît în vase, pe fibra musculară netedă, cît și în parenchim. Receptorii catecolaminergici cerebrali sînt situați dincolo de bariera hematoencefalică, deci nu par a fi activați de hormonii sangvini.

Clasificarea receptorilor adrenergici în patru subtipuri: $alfa_1$, $alfa_2$, $beta_1$, $beta_2$ și a receptorilor dopaminergici în excitatori (DA_1) și inhibitori (DA_2) s-a efectuat pe baza răspunsului preferențial al țesuturilor la acțiunea diferitelor catecolamine sintetice, iar actualmente receptorii pot fi evidențiați cu tehnici radiochimice (v. tabel 31). Epinefrina activează toți receptorii adrenergici. Norepinefrina activează receptorii adrenergici, cu excepția receptorilor $beta_2$; pentru receptorii $alfa_1$ are afinitate mai mică decît epinefrina, iar pentru $beta_1$-afinitate egală. Dopamina activează receptorii $beta_1$ adrenergici la doze mici. În aceleași condiții receptorii beta sînt activați la doze mai mici decît receptorii alfa; cînd sînt activați simultan domină efectele alfa.

Receptorii $alfa_1$ și $beta_2$ adrenergici predomină în musculatura netedă și în celulele endocrine. Activarea receptorilor $alfa_1$ determină contracția musculară și inhibiția secreției glandulare; activarea receptorilor $beta_2$ se face numai de epinefrină și mediază efecte opuse. Receptorii $alfa_2$ sînt presinaptici inhibitori. Receptorii $beta_1$ predomină în miocard și adipocit și mediază stimularea cardiacă și lipoliza; cînd sînt situați presinaptic sînt excitatori.

Clasificarea receptorilor adrenergici, de mare valoare farmacologică, apare din punct de vedere fiziologic o simplificare exagerată, care nu explică toate efectele catecolaminelor. După Alquist, autorul clasificării, este posibil ca același receptor adrenergic, în funcție de condițiile locale tisulare, să se comporte cînd ca alfa, cînd ca beta-receptor.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii dopaminergici inhibitori sînt localizaţi presinaptic pe terminaţiile nervilor adrenergici, iar cei excitatori sînt postsinaptici, situaţi în rinichi, corpii carotidieni, coronare şi vasele cerebrale, genitourinar şi în glande endocrine (de exemplu, în adenohipofiză). Efectele fiziologice ale activării acestor receptori includ vasodilataţia, natriureza, creşterea contractilităţii miocardului şi inhibiţia secreţiei de prolactină.

Structura receptorilor beta-adrenergici cuprinde trei părţi: *subunitatea receptoare*, de pe faţa externă a membranei celulare, care leagă catecolaminele, *subunitatea reglatoare*, care este proteina G membranară este activă, după ce se cuplează cu acidul guanidiltrifosforic GTP intracelular; ea permite ca a treia componentă a receptorului — *subunitatea catalitică* — care este adenilatciclaza, să fie activată de complexul hormon-receptor. Au fost identificaţi anticorpi antireceptori beta-adrenergici la om, cu implicaţii patologice.

Mesagerul intracelular de ordinul doi pentru receptorii beta-adrenergici este 3'5'AMP ciclic format din ATP sub acţiunea adenilatciclazei. Pentru receptorii alfa-adrenergici mesagerul intracelular nu se cunoaşte.

Reglarea funcţiei medulosuprarenale are loc la două niveluri: al producţiei de catecolamine şi al receptorilor adrenergici tisulari. Producţia de catecolamine depinde de trei procese principale:

a. de intensitatea stimulului nervos, care reflectă activitatea sistemului catecolaminic din sistemul nervos central, ca şi diferite influenţe la nivelul receptorilor presinaptici inhibitori ($alfa_2$) sau excitatori (beta);

b. de autoreglarea intracelulară a biosintezei care constă în feedback negativ dintre cantitatea de catecolamine citoplasmatice şi triozinhidroxilaza mitocondrială;

c. de acţiune directă celulară a variaţilor hormoni, principalul fiind hidrocortizonul, care asigură sinteza epinefrinei prin activarea enzimei PNMT. Unii hormoni locali, cum este histamina, acţionează crescînd debitul sangvin din glandele suprarenale; alţii, de exemplu, prostaglandina E inhibă eliberarea catecolaminelor prin mecanisme neclarificate.

La nivelul receptorilor adrenergici tisulari numeroşi factori hormonali sau fiziochimici locali reglează afinitatea, dar şi densitatea (numărul) receptorilor de pe suprafaţa celulară. Mecanismul principal, care explică creşterea sensibilităţii pentru catecolamine a organelor după denervarea simpatică (legea lui Cannon), este creşterea numărului de receptori adrenergici disponibili în ţesuturile private de catecolamine; invers, numărul de receptori adrenergici disponibili scade (prin internalizarea lor), în ţesuturile expuse la acţiunea prelungită, de numai cîteva ore, a catecolaminelor. Acestea sînt reglările receptorilor la nivel „înalt" şi respectiv la nivel „jos". Receptorii beta-adrenergici sînt mai uşor influenţabili; receptorii alfa sînt mai stabili. Clearence-ul metabolic al epinefrinei şi norepinefrinei pare să depindă de mecanisme mediate numai de receptorii beta-adrenergici, care modulează şi pe această cale concentraţia catecolaminelor circulante.

Fiziopatologia catecolaminelor. Producţia de catecolamine medulosuprarenale creşte marcat în feocromocitom, feocromocitoblastom şi hiperplaziile medulosuprarenale primare. În alte situaţii, cum sînt stările de stres şi diabetul zaharat, creşte eliberarea catecolaminelor din întregul sistem simpatoadrenergic central şi periferic. Sensibilitatea ţesuturilor la catecolaminele circulante creşte în tireotoxicoză, scorbut, proceduri anestezice, disautonomia familială (sindrome RILEY-DAY), în sindroame

Scanned with OKEN Scanner

cardiovasculare hiperchinetice, şi în general în cardiomegalii. Mecanismele fiziopatologice depăşesc sfera fiziopatologiei medulosuprarenale. Se discută mult intervenţia sistemului simpatoadrenal în patogenia hipertensiunii arteriale esenţiale, dar nu s-au putut aduce dovezi clare pentru creşterea producţiei de catecolamine la om. Totuşi, o reevaluare a datelor din 32 studii care au cuprins 1500 bolnavi indică o creştere mică, dar semnificativă a concentraţiei norepinefrinei libere plasmatice la hipertensivii tineri. Dopamina totală (liberă plus conjugată) din circulaţie creşte constant la bolnavii cu hipertensiune arterială esenţială şi mai ales în cursul creşterilor hipertensive, ca expresie a activării sistemului simpatoadrenal. Raportul DA totale/NE+E totale poate creşte de la 0,8 la 19. Întrucît practic toată dopamina circulantă este conjugată preferenţial, aceasta determină creşterea fracţiei libere de NE+E prin competiţie pe substrat; dopamina liberă este hipotensoare prin efect dopaminergic (la doze de pmol/ml), iar la doze mari de ordinul nmol/ml este hipertensoare prin efect α şi β-adrenergic. Pe de altă parte, la şobolani, doze mici de epinefrină, injectate, fără efect cardiovascular per se, după o administrare cronică de durată, provoacă creşterea tensiunii arteriale. Se discută efectul facilitator de durată al epinefrinei asupra sistemului simpatoadrenal prin receptorii presinaptici beta. La tulpina Kyoto de şobolani hipertensivi, este crescută cantitatea de catecolamine din sistemul nervos central (norepinefrina, dar nu dopamina) şi se observă modificări comportamentale. Sistemul catecolaminic central intervine în fiziopatologia bolii Parkinson, în care există un deficit al sistemului dopaminergic nigrostriatal, şi în geneza sindroamelor amenoree galactoree în care există un deficit al sistemului dopaminergic hipotalamic.

Producţia de catecolamine medulosuprarenale scade în unele situaţii patologice, cum ar fi hipopituitarismul şi fenilcetonuria. În fenilcetonurie există un defect general al sintezei catecolaminelor. În hipopituitarism, ca şi în situaţia distrugerii selective a ambelor medulosuprarenale, deficitul de catecolamine glandulare nu se manifestă, deoarece apare compensator o creştere a eliberării noradrenalinei din alte părţi, din terminaţiile nervoase simpatice (de exemplu, în vasele mezenterice). În unele condiţii organismul produce anticorpi antireceptori beta-adrenergici, care ar explica prezenţa terenului atopic (predispus la alergii).

Farmacologie. Epinefrina a fost primul hormon produs sintetic (1904). În prezent s-au sintetizat toate catecolaminele, ca şi numeroase alte substanţe cu efect simpatominetic sau simpaticolitic dopaminergic sau antidopaminic, care acţionează de multe ori la diverse niveluri prin mecanisme multiple, asupra biosintezei şi eliberării catecolaminelor şi asupra receptorilor tisulari. Menţionăm unele substanţe reprezentative (tabel 32). Dintre agoniştii adrenergici, mai activi decît hormonii naturali sînt: fenilefrina pe receptorii $alfa_1$, clonidina pe receptorii $afla_2$ izoproterenolul pe receptorii $beţa_1$, salbutamolul şi terbutalina pe receptorii $beta_2$. Agoniştii dopaminergici cei mai utilizaţi sînt bromocriptina pentru efectele centrale şi dobutamida pentru efectele periferice cardiovasculare. Blocanţii de receptori adrenergici pot fi de tip alfa: fenoxibenzamina, fentolamina; relativ selectivi $alfa_1$: prazosin sau blocanţi de tip beta: propranolol (unul dintre cei peste 30 derivaţi); selectivă $beta_1$: practolol, atenolol; selectivi $beta_2$: butoxamin sau blocanţi micşti alfa şi beta: labetalol; există blocanţi beta cu activitate intrinsecă simpatomimetică, tip pindolol.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 32

Medicamente cu efect agonist sau blocant pe receptorii adrenergici

Receptorii	Agoniști	Blocanți adrenergici	
		cu activitate simpaticomimetică intrinsecă (ASI)	fără ASI
Alfa	Fenilefrina Epinefrina Norepinefrina		Ergocriptina Fentolamina Fenoxibenzamina (predomină α_1) Dibenamina (predomină α_1)
$Alfa_1$	Fenilefrina Efedrina		Prazosin
$Alfa_2$	Clonidina		yohimbina
Beta		Alprenolol Mepindolol Oxprenolol Penbutolol Toliprolol	Alprenolol Penbutolol Bupranol Pindolol Mepindolol Propranolol Metipranol Sotalol Nadolol Timolol Oxprenolol
$Beta_1$ (relativ cardioselectiv)	Izoproterenol	Acebutolol	Atenolol Acebutolol(?) Beta-xolol Metoprolol Tolamolol Bunitrolol(?)
$Beta_2$ (bronhodilatație-vasodilatație)	Salbutamol Terbutalina	Pindolol	Butoxamin(?)

Falșii neurotransmițători mai cunoscuți sînt: metaraminolul, sintetizat din alfa-metilmetatirozina, și octopamina cu origine în tiramină (primul exercită 5%, celălalt 1% din efectele periferice ale norepinefrinei) și familia guanetidinelor. Dintre inhibitorii biosintezei catecolaminelor, singurul derivat util clinic pentru acest efect este alfa-metilmetatirozina care inhibă tirozin-hidroxilaza.

PATOLOGIA MEDULOSUPRARENALEI

FEOCROMOCITOMUL

Principalele boli ale medulosuprarenalelor sînt tumorile producătoare de catecolamine. Dintre acestea cele mai frecvente la adulți sînt *feocromocitomul* și *feocromocitoblastomul*, cu origine în celulele medulosuprarenale (feocromocite), iar la copil, *neuroblastomul* cu origine în celulele precursoare ale neuronilor adrenergici (neuroblaste). Alte tumori catecolaminice sînt paragangliomul cu origine în celulele cromafine extraadrenal, *ganglioneuromul* și *ganglioneuroblastomul* cu origine în neuronii ganglionilor vegetativi simpatici (tabel 33). Cu excepția paragan-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 33

Tumorile secretante de catecolamine

Țesutul de origine	Celula originară	Tumoarea corespondentă
Creastă nervoasă Țesut simpatic embrionar	Simpatogonie Simpatoblast(neuroblast)	Neuroblastom (Simpatoblastom)
Țesut medulosuprarenal embrionar	Feocromoblast	Feocromoblastom
Ganglion vegetativ simpatic Medulosuprarenale	Neuron simpatic ganglionar Feocromocit	Ganglioneurom* Feocromocitom
Țesut cromafin extraadrenal (paraganglioni)	Feocromocit	Paragangliom

* Există și tumori cu caracter celular intermediar între celula ganglionară și neuroblast, numite ganglioneuroblastoame.

glioamelor, toate tumorile catecolaminergice pot fi localizate în medulosuprarenală.

Feocromocitomul și varianta lui nediferențiată — feocromocitoblastomul sînt tumori ale medulosuprarenalei care produc catecolamine în exces, pe care le eliberează intermitent sau continuu, determinînd semne clinice adrenergice și hipertensiune arterială paroxistică sau continuă. Apar, de regulă, sporadic, ca tumori benigne, cu localizare unică, însă pot avea incidență familiară, și atunci, mai ales, pot fi multiple. Circa 10% dintre feocromocitoame sînt maligne. Extrem de rar hiperplaziile medulosuprarenale netumorale provoacă hipertensiune arterială secundară, catecolaminică, identică cu cea din feocromocitom.

Feocromocitoamele sînt apudoame, tumori neuroendocrine ale celulelor cu origine embrionară neuroectodermală, capabile de a produce amine biogene diverse și neurohormoni peptidici.

Feocromocitomul se asociază frecvent cu alte boli neuroectodermale, cum sînt neurofibromatoza, hemangioblastoamele retinei și ale sistemului nervos central, ataxia cerebeloasă cu teleangectazii sau se asociază în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 2 (MEN_2), cu alte apudoame, de regulă cu carcinomul medular tiroidian.

Feocromocitomul, deși este o boală rară, este de interes pentru clinician, deoarece trebuie diferențiat de hipertensiunea arterială esențială; diagnosticul corect duce, de regulă, la vindecare, dar erorile pot fi fatale. Deocamdată descoperirea întîmplătoare a feocromocitomului, intraoperator sau postmortem, atinge 40% cazuri, datorită simptomatologiei polimorfe.

S-a părăsit denumirea de feocromocitom cu localizare extraadrenală în favoarea aceleia de paragangliom. Feocromocitoblastomul prezintă celule mai puțin diferențiate, care nu dau reacția cromafină, deoarece nu sintetizează epinefrină, ci numai norepinefrină și dopamină; au un potențial malign iar histologic se aseamănă cu neuroblastomul.

Prima descriere anatomopatologică se atribuie lui Frankel (1886), iar prezența catecolaminelor prin colorație cromafină a acestor tumori s-a demonstrat 10 ani mai tîrziu (Manasse). Denumirea de feocromocitom aparține lui Pick (1912), dar asocierea cu hipertensiune arterială paroxis-

Scanned with OKEN Scanner

tică s-a făcut ulterior. Prezența enkefalinelor și a altor hormoni peptidici în feocromocitom este o descoperire a ultimului deceniu.

Feocromocitomul este o boală rară, a vîrstei adulte. Sub 10% cazuri apar la copii sau cu caracter familial. Studii populaționale arată o incidență a feocromocitomului de 0,95 la 100.000 persoane pe an. Reprezintă circa 0,1% dintre hipertensiunile arteriale diastolice. Formele multiple, bilaterale apar la 5% dintre cazuri la adulți; sînt mai frecvente la copii și majoritare în cadrul sindromului MEN tip 2. Localizările extraadrenale (paraganglioamele) reprezintă 20%. Formele maligne reprezintă circa 10% și sînt mai frecvent întîlnite între formele multiple sau extraadrenale.

Etiopatogenia feocromocitomului și a tumorilor catecolaminice nu este clarificată. Factorul genetic intervine în formele familiale, care au o transmisie ereditară autozomal dominantă. Factorii mutageni potențiali nu se cunosc. Se știe că doi factori ai creșterii celulare, respectiv NGF (factorul de creștere al nervului) și EGF (factorul de creștere al epidermului) au receptori pe feocromocite și au rol în metaplazia celulelor cromafine umane.

Toate ipotezele asupra etiopatogeniei apudoamelor se aplică și feocromocitomului. Aceste ipoteze caută să explice asocierea feocromocitomului cu alte sindroame neuroectodermale, și apariția în tumoare a unor hormoni peptidici, care nu sînt secretați de medulosuprarenală în condiții fiziologice, respectiv VIP, calcitonină, somatostatin, endorfine, dinorfine, lipotropina, ACTH, CRH-corticoliberina, substanța P, care se produc izolat sau în asociație în circa 20% din celulele feocromocitomului. În plus, crește concentrația tumorală a encefalinelor, neuropeptidul vasopresinei și oxitocinei care există și în glanda normală. Menționăm că enzimele biosintezei norepinefrinei din feocromocitom permit și sinteza serotoninei din 5-hidroxitriptofan.

Anatomie patologică. Feocromocitoamele sînt tumori benigne sau maligne medulosuprarenale, cu diametrul mediu 5—6 cm și masa de 50—60 g (dar pot varia de la dimensiuni microscopice la 1200 g). *Macroscopic* sînt tumori bine vascularizate care dau reacția cromafină caracteristică epinefrinei. Feocromocitoblastoamele și neuroblastoamele sînt tumori noncromafine, deoarece conțin numai norepinefrină și dopamină; în schimb tumorile serotoninice sînt cromafine. La *microscopul optic*, feocromocitomul nu are aspect caracteristic; are celule și nuclei polimorfi, cu mitoze rare și este dificil de diagnosticat pe material de proveniență necunoscută. La *microscopul electronic*, granulele de depozit, caracteristice tumorilor catecolaminice, sînt mai mari decît în glanda normală. Sînt granule citoplasmatice cu o membrană unică electronodensă care înconjură un miez dens situat excentric; granulele de depozit al serotoninei diferă de cele catecolaminice. *Imunocitochimic* sînt apudoame care conțin enzimele caracteristice, catecolamine și peptide biologic active. Fiecare celulă conține granule de depozit ale uneia dintre cele trei catecolamine, majoritare, fiind celulele norepinefrinice spre deosebire de glanda normală. Numărul celulelor secretoare de peptide este mic (sub 20%); peptidele se asociază ca localizare catecolaminelor. Nici unul dintre peptide nu este caracteristic și nu poate fi folosit pentru diagnosticul feocromocitomului.

Criteriul de certitudine de malignitate este prezența metastazelor în țesuturi care nu conțin în mod normal celule cu catecolamine.

Scanned with OKEN Scanner

Indicatori orientativi sînt: invazia ţesuturilor peritumorale, tumorile multiple, creşterea frecvenţei figurilor mitotice şi prezenţa unor cantităţi mari de dopamină.

Fiziopatologie. Manifestările clinice ale feocromocitomului se datoresc fie neurohormonilor catecolaminici şi peptidici eliberaţi în circulaţie, fie compresiunii locale exercitată de tumoare. Asocierea cu alte tumori endocrine în cadrul sindromului MEN tip 2 sau cu alte sindroame neuroectodermale adaugă verigi fiziopatologice suplimentare.

Producţia de catecolamine în feocromocitom are unele particularităţi: a. este excesivă, fapt permis de dispariţia feedbackul negativ dintre catecolaminele citoplasmatice şi tirozinhidroxilază; b. se poate produce epinefrină fără a fi necesar cortizolul (apare enzima PNMT neinductibilă; ca urmare pot apărea şi extraadrenal tumori secretoare de epinefrină; c. există tendinţa de producere în tumoare a precursorilor hormonali, cu atît mai mare cu cît tumoarea este mai puţin diferenţiată; ca urmare, în feocromocitoame, predomină, de regulă, secreţia norepinefrinei faţă de epinefrină, iar concentraţia dopaminei creşte în formele maligne; d. catecolaminele eliberate din tumoare în circulaţie sînt recaptate în granulele de depozit din terminaţiile nervoase adrenergice, fapt care explică de ce stimulii nervoşi pot declanşa crize hipertensive paroxistice adrenergice, deşi tumoarea medulosuprarenală nu este inervată. Concentraţia catecolaminelor plasmatice adeseori nu este corelată cu nivelul tensiunii arteriale, deoarece criza hipertensivă paroxistică, caracteristică feocromocitomului este provocată fie de eliberarea acută a catecolaminelor din tumoare în circulaţie, fie de eliberarea lor din terminaţiile nervoase adrenergice direct în ţesuturi; în acest ultim caz tensiunea arterială nu este dependentă de concentraţia catecolaminelor din plasmă. Eliberarea catecolaminelor din tumoare se poate face de către stimuli mecanici (exemplu, palparea), vasculari (exemplu, vasodilataţia histaminică) sau chimici (exemplu, tiramina) cu acţiune directă pe feocromocitom; e. concentraţia catecolaminelor din circulaţia sangvină poate fi crescută permanent sau intermitent, în funcţie de raportul dintre eliberarea neurohormonilor şi metabolizarea lor. Se pare că tumorile mici (5 g), cu turnover rapid, eliberează catecolamine nedegradate în circulaţie, iar raportul urinar norepinefrină + epinefrină acid vanilmandelic va creşte, ca şi raportul urinar normetanefrină + metanefrină/VMA. În tumorile mari cu turnoverul mai lent, o bună parte din catecolamine sînt dezaminate intracelular, de MAO; ca urmare raporturile urinare NE+E/VMA şi raportul normetanefrină + metanefrină (VMA) vor fi mici; f. raportul dintre cantităţile de epinefrină, norepinefrină şi dopamină secretate de tumoare şi semnele clinice nu este caracteristic, deoarece la doze mari efectele celor trei catecolamine, de regulă, se suprapun. Tradiţional se consideră că feocromocitomul secretant de epinefrină produce hipertensiune arterială, tahicardie şi intoleranţă la încărcarea cu glucoză, în timp ce tumorile norepinefrinice ar produce hipertensiune arterială cu bradicardie reflexă şi efecte metabolice minime, iar tumorile dopaminice (tip neuroblastom) pot să nu producă hipertensiune arterială.

Efectele periferice, tisulare şi metabolice ale catecolaminelor sînt cele cunoscute din studiile de farmacologie (tabel 34), de exemplu, hipertensiunea arterială apare prin vasoconstricţia mediată de receptorii alfa$_1$-adrenergici şi prin creşterea debitului cardiac, mediată de receptorii

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 34

Efecte farmacologice comparative ale epinefrinei (E), norepinefrinei (NE), dopaminei (DA), circulante eliberate de feocromocitom (modificat după Severs, Roberts, Snell, 1980).

Neurohormon	E	NE	DA
Tensiune arterială			
Sistolică	↑	↑	↑
Medie	↑	↑	↑
Diastolică	↑(?↓)	↑	(↓?)
Cord			
Frecvență	↑(β_1)	↑(↓ reflex vagal)	β—
Debit/bătaie	↑(↓β_1)	↑(β_1)	↑(β_1)
Debit cardiac	↑(β_1)	—	↑(β_1)
Circulație periferică			
Rezistență periferică totală	↓—	↑	
Flux sangvin cutanat	↓(α_1)	↓(α_1)	↑ (receptori dopaminergici)
Flux sangvin renal	↓(α_1)	↓(α_1)	
Flux sangvin splanhnic	↑(β_2)	↓(α_1)	
Flux sangvin muscular	↑(β_2)	—	
Flux sangvin coronar	(β_2)	—	
Intestin (mușchi netezi)	↓(β_2)	↓(α_2)	
Glande sudoripare (palme, plante, în rest receptori colinergici)	↑(α_1)	↑(α_1)	
Efecte metabolice			
Lipoliză	↑(β_1)	↑(β_1)	
Glicoliză musculară cu lactacidemie	↑(β_2)	—	
Glicogenoliză hepatică cu hiperglicemie	↑($\alpha+\beta$)	↑(β)	
Gluconeogeneză	↑(α)	↑(α)	↓(insulina)
Secreție endocrină pancreatică (insulină, glucagon)	↓(α_1) ↑(β_2)	↓(α_1)	
Sistem nervos central			
Respirație	↑	↑	
Afect	↑	↑	
Comportament	↑	↑	

beta$_1$-miocardici; contribuie și stimularea concomitentă a secreției sistemului renină-angiotensină-aldosteron (receptori beta).

Particularitățile fiziopatologice ale bolnavului cu feocromocitom derivă din existența cronică a unui exces de catecolamine, ceea ce determină:

a. activarea simultană a ambelor tipuri de receptori adrenergici, situație în care efectele de tip alfa predomină;

b. străbaterea barierei hematoencefalice de către catecolamine, deși permeabilitatea ei este foarte mică, cu apariția efectelor psihocomportamentale centrale;

c. apariția cardiomiopatiei catecolaminice, prin efect toxic direct;

d. apariția fenomenului de reglare la nivel scăzut a receptorilor adrenergici cu scăderea numărului și a afinității receptorilor pentru catecolamine. Aceasta explică „toleranța" față de nivelul crescut al catecolaminelor plasmatice, care uneori permit menținerea unei tensiuni arteriale normale între crize. De asemenea, explică apariția ocazională a hipotensiunilor ortostatice pînă la colaps, prin scăderea efectului vascular al norepinefrinei eliberate în cadrul reflexelor posturale; la geneza hipotensiunii contribuie uneori și reducerea volumului sangvin.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul fiziopatologic al celorlalte amine biogene ca și al peptidelor sintetizate de feocromocitom sînt incomplet clarificate. Spre exemplu, concentrația serotoninei crește în formele familiale de feocromocitom; ea ar putea interveni în eliberarea catecolaminelor tumorale. Dintre peptidele biologic active sintetizate de feocromocitom, numai unele sînt eliberate în sînge, de exemplu, encefalinele (care au efecte nedecelabile), iar altele produc sindroame clinice numai ocazional. Astfel au fost raportate cazuri cu feocromocitoame și hipocalcemie sau hipercalcemie asociate hipercalcitoninemiei sau cazuri cu feocromocitoame și sindrom Cushing paraneoplazic datorat ACTH-ului tumoral, sau feocromocitoame cu sindrom de diaree apoasă produs de VIP-ul adrenal, dar și cazuri numeroase la care peptidele tumorale sînt „mute" clinic.

În cadrul sindromului MEN tip 2 se asociază feocromocitomul cu carcinomul medular tiroidian, iar în varianta MEN 2-A se adaugă adenomul paratiroidian. Fiecare tumoare endocrină asociată poate fi clinic manifestă sau ocultă. Secreția calcitoninei de către carcinomul medular tiroidian este un bun indicator diagnostic, cu condiția excluderii feocromocitomului ca sursă a calcitoninei.

Pe lîngă secreția hormonală, feocromocitomul se poate manifesta prin compresiunile locale exercitate de tumoare (mai ales, asupra vascularizației renale), prin necroza hemoragică tumorală (spontană sau provocată de un cateterism venos) sau prin metastazele de distanță.

Clinica feocromocitomului. Debutul clinic, de obicei la viața adultă, este cu crize paroxistice hipertensive sau cu hipertensiune arterială permanentă sau cu semne adrenergice variate, nespecifice, neglijate de medic pînă cînd o operație, graviditatea sau o întîmplare declanșează criza (40% dintre feocromocitoame sînt diagnosticate întîmplător sau postmortem).

Hipertensiunea arterială, semnul cel mai constant, apare la 50% din cazuri în crize paroxistice, cu valori foarte mari, pînă la 330/240 mm Hg (44/32 KPa-KiloPascali). Concomitent apar tulburări adrenergice subiective: cefalee, palpitații, anxietate, dureri retrosternale și abdominale, amețeli, tulburări de vedere și semne obiective, transpirații profuze, tahicardie (rareori bradicardie reflexă), paloare, piloerecție, tremor, uneori febră și vărsături. Declanșarea crizei este spontană (uneori nocturnă) sau provocată. Intervin factori neurogeni (stresuri) care eliberează norepinefrine din terminațiile nervoase adrenergice sau factori mecanici chimici și vasculari care descarcă catecolaminele din tumoare, de exemplu, palparea abdominală, exercițiul fizic, alimentele cu tiramină (heringi, brînză veche, vinul vechi), histamina, băuturile alcoolice, arteriografia ori diverse medicamente (antidepresive triciclice, metoclopramida, uneori clonidina, rezerpina și propranololul). Toți acești factori declanșatori trebuie evitați. Durata crizei variază între 10 minute și cîteva ore, dar de regulă durează sub o oră. În cursul crizei pot apărea complicațiile acute ale hipertensiunii arteriale sau aritmii periculoase. La terminarea crizei apar congestia tegumentelor, poliurie, bradicardie prin reflexe vagale, dar și hipotensiune pînă la colaps.

Între crize, tensiunea arterială poate fi normală sau moderat crescută (mai ales, la copii). Pot persista tulburările adrenergice cu intensitate mai mică, de regulă, transpirațiile, tremorul, hipotensiunea ortostatică, pierderea ponderală, anxietatea, cefaleea și constipația. Fenomenele Raynaud sînt frecvente. Diareea apoasă poate indica secreția VIP-ului.

Scanned with OKEN Scanner

La circa 15% cazuri feocromocitomul este palpabil intraabdominal. Feocromocitoamele maligne se manifestă ca şi cele benigne pînă la metastazare. Metastazele din os, ficat, creier sau alte ţesuturi fără celule cromafine produc semne particulare şi dau certitudinea malignizării. Prezenţa tumorilor catecolaminice mediastinale impune deferenţierea feocromocitomului metastazat de paraganglionul intratoracic.

La simptomatologia feocromocitomului se poate asocia simptomatologia a diverse sindroame neuroectodermale (de exemplu, neurofibromatoza, sindromul von Hippel Lindau, sindromul Sturge-Weber, gliomul de nerv optic) sau a sindromului MEN tip 2, care cuprinde în varianta 2A carcinomul medular tiroidian, feocromocitomul şi hiperplazia (adenomul) paratiroidian, iar în varianta 2B sau III feocromocitomul, carcinom medular tiroidian şi fenotip marfanoid cu ganglioneuromatoză. Fenotipul sindromului MEN tip 2B precede apariţia tumorilor endocrine şi este un indicator util pentru diagnostic. El cuprinde habitusul marfanoid (cu extremităţi lungi arahnodactilie, deformări toracice, laxitate articulară), ganglioneuromatoza feţei (buze groase, cu noduli intralabiali, noduli linguali, pleoape îngroşate nodular şi scăderea acuităţii vizuale de cauză corneană) şi anomalii neuromusculare cu slăbiciune musculară. Asocierea la acest fenotip de ganglioneurom a carcinomului medular tiroidian indică totdeauna şi prezenţa feocromocitomului. Invers, la bolnavii cu carcinomul medular tiroidian fără modificări ale fenotipului apare feocromocitomul doar la 13—21% din cazuri. În familiile bolnavilor cu sindrom MEN tip 2 feocromocitomul apare la 10% din membrii şi evoluează mult timp ca hiperplazie medulară clinic asimptomatică.

Asocierea feocromocitomului cu sindromul Cushing, cu hipo- şi hipercalcemia, cu policitemia sau cu diareea apoasă poate indica secreţia paraneoplazică de hormoni peptidici din feocromocitom.

In concluzie, semnele clinice ale feocromocitomului sînt polimorfe, dominate de hipertensiunea arterială. Triada simptomatică: transpiraţii, tahicardie, cefalee, apărută în crize la un hipertensiv, are o specificitate de peste 90% pentru feocromocitom, iar absenţa tuturor celor trei simptome la un hipertensiv practic exclude feocromotitomul. Gravitatea bolii impune explorarea catecolaminelor la orice hipertensiv.

Investigaţiile paraclinice se efectuează pentru a preciza prezenţa feocromotitomului, localizarea şi numărul tumorilor, caracterul benign sau malign şi bolile asociate.

1. *Investigaţiile biochimice curente* sînt nespecifice. Hiperglicemia cu glicozurie şi creşterea nivelului seric al acizilor graşi liberi poate apărea după crizele adrenergice. Hematocritul poate creşte datorită policitemiei (dacă se secretă o eritropoietină) sau prin scăderea volumului plasmei. Hipercalcemia cu hipofosforemie indică asocierea hiperparatiroidismului.

2. *Catecolaminele plasmatice* (tabel 35). Epinefrina şi norepinefrina libere depăşesc 2 micrograme/l (11,82 nmol/l) în sîngele venos periferic la majoritatea bolnavilor cu tumori catecolaminice, iar în sîngele venei suprarenale, în caz de feocromocitom norepinefrina depăşeşte 6 microg/l şi/sau epinefrina 0,5 micrograme/l. Rezultate fals negative apar la 5—10% dintre cazurile cu feocromocitom în perioada normotensivă. Rezultate fals pozitive apar în orice stres. Valoarea diagnostică a dozărilor plasmatice creşte în cursul testului la clonidină (recomandat la valori între 1,0 şi 2,0 mcg/ml) şi a catetizării venelor centrale; în restul cazurilor dozările urinare sînt mai utile.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 35

Catecolaminele libere şi metaboliţii lor la pacienţii hipertensivi fără feocromocitom

	Urină		Plasmă
	mg/24 h**	mcg/1 h**	mcg/l l **
Norepinefrină (NE) liberă	0,010—0,070	2,5±0,8	0,04—2,0*
		0,15—0,40	0,02—0,35*
Epinefrină (E) liberă	0—0,020		
Acid vanilmandelic (VMA)	1,5 —10,0	240±120	
Normetanefrină şi metanefrină	0,2 —1,5	8—38 (35% metanefrină)	
Dopamină liberă	0,200		0,04
Dopamin-beta-hidroxilază			116±1,8 Nmol ml/20 min

* În sîngele recoltat din venele suprarenale valorile normale sînt pentru NE sub 6 mcg/l şi pentru E sub 0,5 mcg/l.

** Transformarea în unităţile standardului internaţional are echivalentele:

norepinefrina:	1 nanomol	= 0,17 micrograme
epinefrina:	1 nanomol	= 0,18 micrograme
dopamina:	1 nanomol	= 0,18 micrograme
metanefrina:	1 milimol	= 0,18 micrograme
normetanefrina:		
metanefrina:	1 milimol	= 0,19 miligrame
acidul vanilmandelic:	1 milimol	= 0,198 miligrame

3. *Metaboliţii urinari şi catecolaminele urinare* precizează, de regulă, diagnosticul de tumoare catecolaminergică (v. tabelul 35).

Acidul vanilmandelic urinar, produsul metabolizării a circa 50% din catecolamine, depăşeşte în caz de feocromocitom 11 mg mg/24 h (peste 0,5 mg/oră). Rezultate fals negative apar la 20%—50% cazuri, mai ales cu tumori mici şi turnover rapid; situaţii în care se exercită catecolamine libere şi normetanefrină/metanefrină. Rezultate fals pozitive apar la ingestia de alimente cu nuclei fenolici, respectiv cafea, vanilie, banane, citrice, ciocolată, iar dintre medicamente — aspirina. Dozarea nu este influenţată semnificativ de tetracicline, fentolamină, propranolol, digitală, alfametildopa, rezerpină şi guanetidină.

Normetanefrina şi metanefrina, produşii metabolizării de către COMT a catecolaminelor plasmatice, se determină în sînge şi urină. Acesta este o explorare de elecţie în eşantioane izolate de urină, deoarece excreţia lor urinară este relativ constantă, fără variaţii ultradiene. La bolnavii cu tumori catecolaminice normetanefrina plus epinefrina urinară depăşesc de regulă 1,5 mg/24 h (9,5 mmol//litru), adică se excretă peste 60 mcg/oră.

Normetanefrinele şi catecolaminele urinare sînt crescute la bolnavii cu feocromocitom şi valori normale ale VMA urinar. Rezultatele fals negative apar numai la 10% din cazuri în perioada normotensivă, cazuri care vor necesita teste de stimulare. Rezultate fals pozitive apar frecvent, dar cu valori care nu depăşesc dublul valorilor normale, situaţie întîlnită în orice stres (operaţii recente, infarct miocardic acut, insuficienţă cardiacă, frig, emoţii, hipoglicemie).

Epinefrina şi norepinefrina libere şi conjugate din urină se determină fluorimetric în urina recoltată pe 15 ml HCl 6 N. Se preferă deter-

Scanned with OKEN Scanner

minarea neurohormonilor liberi cu metoda radioenzimatică cu COMT. La majoritatea feocromocitoamelor norepinefrina depăşeşte 150 mcg/24 h (la normal 10—70 μg/24 h), iar epinefrina + 30 mcg/24 h (la normal 0—10 μg/24 h). Patologic NE+E au valori peste 10 mcg/oră. Excreţia norepinefrinei predomină, cu multe excepţii. Rezultatele fals negative apar arareori, ca şi pentru normetanefrine, la circa 10% din cazuri în perioada normotensivă, şi indică testele de stimulare. Rezultatele fals pozitive apar frecvent în stresuri, la ingestie de alimente care conţin tiramină (brînză veche, bere, heringi, vin vechi) şi după variate medicamente (antibiotice, alfa-metildopa, metoclopramidă, clorpromazine). Dintre medicamentele antihipertentive, hidralazina, hidroclorotiazida nu interferează cu dozarea, iar fentolamina, propranololul şi digitala au efecte nesemnificative.

Raportul norepinefrină/epinefrină urinară (normal peste 3/1), dacă scade sau se inversează, sugerează o tumoare catecolaminică localizată în suprarenală (un feocromocitom), deşi excepţional s-au citat paraganglioame cu excreţie predominantă de epinefrină.

Raportul NE+E/VMA urinare şi raportul normetanefrine+M/VMA urinare scad la tumori mari (peste 50 g), cu turnover lent, şi cresc la tumori mici (sub 5 g), cu turnover rapid.

Dopamina şi *acidul homovanilic* urinar cresc în tumorile catecolaminice mai puţin diferenţiate sau maligne. Valori ale dopaminei libere peste 200 mcg/24 h sînt patologice.

Dopamina beta-oxidaza din plasmă are o valoare diagnostică relativă, deoarece catecolaminele se eliberează din tumoare, în majoritate, fără exocitoza granulelor de depozit. Valori normale: $116 \pm 1{,}8$ nmol/ml, 20 min.

4. *Calcitonina* plasmatică se determină radioimunologic. Valorile peste 500 pg/ml sînt un indicator pentru existenţa carcinomului medular tiroidian, dacă se menţin după extirparea feocromocitomului (care poate produce calcitonină ectopică). Rezultatele fals negative pentru detecţia cancerului medular tiroidian apar la 30% cazuri cu sindrom MEN tip 2, familial, situaţie în care testul de stimulare cu pentagastrină i.v. sau cu clorură de calciu i.v. arată un răspuns exagerat al calcitoninei. Rezultatele fals pozitive se datoresc hipercalcitoninemiilor de la bolnavii cu metastaze osoase, cancere pulmonare, la sîn, cu secreţie ectopică de calcitonină, hiperparatiroidism ectopic, leucemie mieloidă, insuficienţă renală cronică, anemie pernicioasă.

5. *Testele de stimulare* se efectuează cu tiramină (0,5—1,0 mg i.v.), glucagon (1 mg i.v.) sau histamină (0,25 mg i.v.). Sînt singurele care precizează diagnosticul la cele 10% din cazuri cu tumori catecolaminice care excretă cantităţi normale de normetanefrine şi catecolamine urinare în perioada normotensivă. Criza hipertensivă spontană poate înlocui testele de stimulare. Acestea se efectuează doar dacă tensiunea arterială este sub 170/100 mmHg, sub protecţia medicaţiei blocante alfaadrenergice. Se asigură un debit urinar de minimum 50 ml/min şi apoi se administrează substanţe stimulante i.v. în doze progresive, alternate cu placebo, şi se determină catecolaminele şi metaboliţii lor în urină, timp de 2 ore (eventual şi în sîngele recoltat la 0—1—3—10 minute), comparîndu-se cu excreţia de 2 ore din perioada normotensivă. Răspunsul presor apare la 1 minut de la stimulare, durează minimum 3 minute, cu creşteri tensionale de peste 40 mmHg. Tiramina eliberează catecolaminele direct din

Scanned with OKEN Scanner

granulele feocromocitelor, dar și din terminațiile nervoase adrenergice. Histamina acționează indirect prin sistemul nervos central și prin vasodilatație. Glucagonul are un mecanism de acțiune neclarificat. Testul pozitiv la glucagon este considerat de o creștere a catecolaminelor plasmatice de 3 ori (peste 2 mcg/ml) la 1—3 min de la injectarea i.v. Efectul maxim asupra excreției de catecolamine îl are tiramina, iar asupra tensiunii arteriale histamina. Se consideră valori diagnostice pentru feocromocitom, excrețiile de catecolamine de peste 10 mcg/h, de normetanefrină + metanefrină de peste 60 mcg/h și de VMA de peste 500 mcg/h. Răspunsurile fals negative sînt foarte rare. Răspunsurile fals pozitive apar la majoritatea oamenilor normali sau hipertensivi, dar nu sînt atît de ample, iar catecolaminele urinare nu depășesc 0,5 mcg/h. Riscul reacțiilor hipertensive brutale este combătut cu fentolamină i.v.

6. *Testele de inhibiție* folosesc fentolamina (1 mg i.v.) ca probă predominant terapeutică și clonidina (0,3 mg per os) ca probă diagnostică. Se practică la bolnavii cu tensiune arterială peste 170/100 mmHg, în condiții similare cu testele de stimulare.

Fentolamina este un blocant alfaadrenergic, care se administrează ca prim medicament, la orice pacient nou cu hipertensiune severă în doze progresive de 1—5 mg i.v. (bolus sau soluție 10 mg în 250 ml). La majoritatea fenocromocitoamelor tensiunea arterială scade cu 35/25 mmHg în 1—2 minute timp de minimum 4 minute, crește insulinemia și scade glicemia; catecolaminele circulante nu se modifică. Rezultatele fals negative la aceste doze apar la 60% cazuri, iar rezultatele fals pozitive sînt numeroase. Riscul hipotensiunii prelungite se combate cu noradrenalină.

Clonidina (5 mcg/kg corp sau 0,3 mg per os) acționează pe receptorii presinaptici inhibitori de tip alfa 2 adrenergici și scade la 2—3 ore atît tensiunea arterială cît și nivelul norepinefrinei libere plasmatice, sub 500 pg/ml la toți indivizii normali sau cu hipertensiune arterială esențială. În feocromocitom norepinefrina + epinefrina plasmatice rămîn nemodificate (cu valori peste 500 pg/ml), deoarece au o origine predominant adrenală, iar tumoarea este neinervată. Reacții fals negative și fals pozitive apar datorită oscilațiilor spontane ale nivelului catecolaminelor plasmatice. Riscul unor crize hipertensive se datorește activării, la doze mari de clonidină, a receptorilor alfa 1 adrenergici și se combate cu fentolamină; alt risc este hipotensiunea pînă la colaps, corectată cu noradrenalină. Se va evita utilizarea blocantelor betaadrenergice înainte de a efectua testul la clonidină, deoarece împiedică scăderea catecolaminelor plasmatice la normali.

Cu excepția fentolaminei, testele dinamice se folosesc de necesitate, fiind periculoase.

7. *Explorări pentru localizarea feocromocitomului.* Din totalitatea tumorilor catecolaminice, 80% sînt localizate adrenal (dintre care 10% sînt multiple), iar 95% sînt localizate intraabdominal. Inițial se efectuează explorări ecografice (fig. 142), radiografii abdominale și toracice, urografii i.v. și nefrotomografii, care depistează tumorile mari și evaluează funcționalitatea rinichilor. Retropneumoperitoneul, fiind riscant și nesigur, nu se mai utilizează.

Tomografia computerizată este metoda de elecție pentru localizarea tumorilor catecolaminice adrenale și extraadrenale. Nu deosebește tumorile medulosuprarenale de cele corticale, nici formele benigne de cele maligne. Vizualizează glandele suprarenale normale la 80% dintre indi-

Scanned with OKEN Scanner

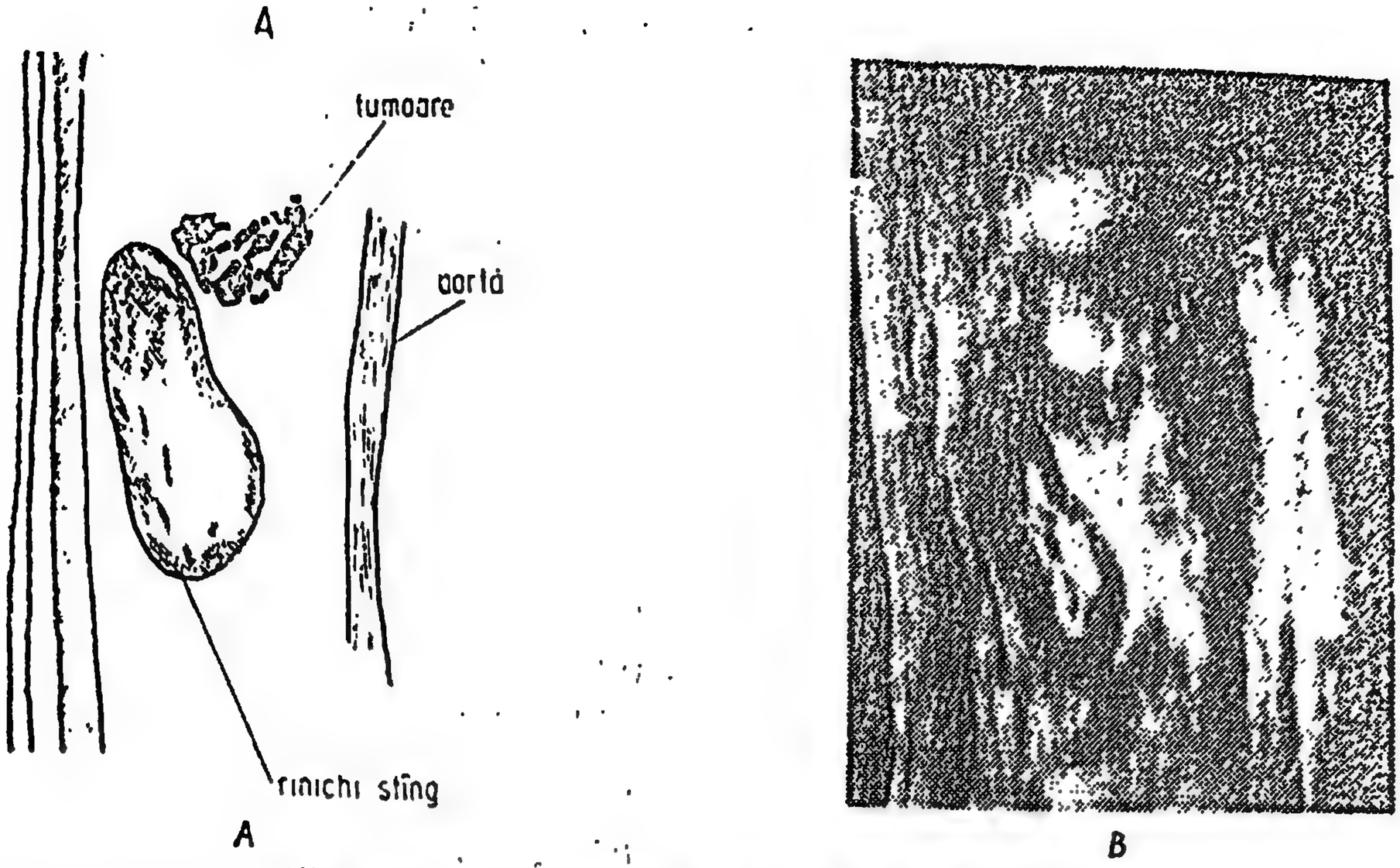


Fig. 142. Feocromocitom stîng. Ecogramă lombară:
A — schema secțiunii longitudinale la 6 cm lateral de coloana lombară; *B* — ecograma (efectuată de dr. Emilia Călin)

vizi (dimensiunile medii fiind de 4 cm/3 cm/1 cm), ca și tumorile suprarenale cu diametru minim de 2 cm (fig. 143 și 144). Nu dă indicații histologice.

Cateterizarea venelor centrale cu prelevare de sînge din vena cavă inferioară, venele renale și suprarenale, poate fi urmată de *proceduri angiografice* (arteriografie selectivă sau venografie retrogradă). Există riscuri severe, ca și 15% dintre rezultate fals negative, ceea ce pun în discuție utilizarea angiografiei. Valori peste 6 mcg/l ale norepinefrinei și peste 0,5 mcg/l ale epinefrinei din sîngele venelor suprarenale sînt net patologice.

Scintigrafia medulosuprarenalei se efectuează cu MIBC (^{131}I-meta-iodobenzilguanidină), care este captat de granulele de depozit ale cate-

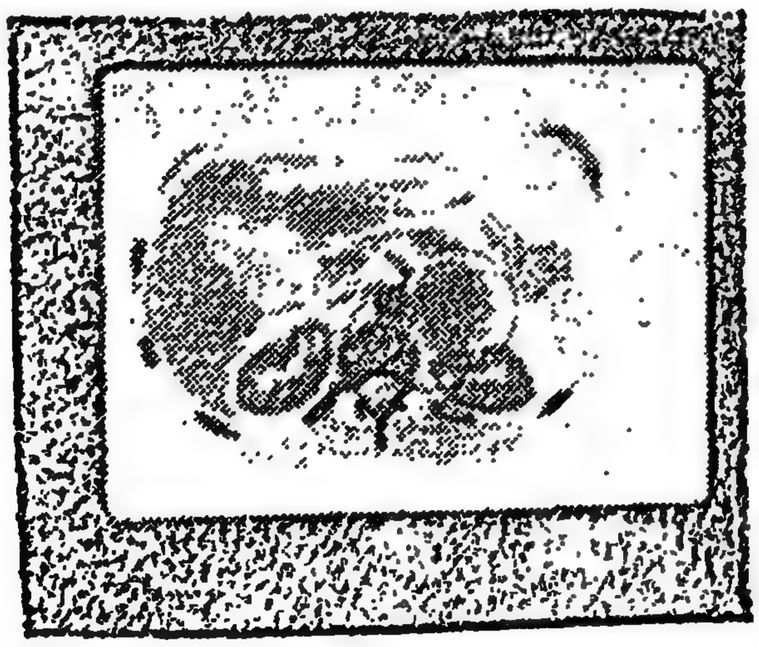


Fig. 143. Feocromocitom stîng (încercuit). Aspect de tumoare intens vascularizată). Tomografie computerizată (efectuată de dr. Șerban Georgescu, Spitalul Fundeni).

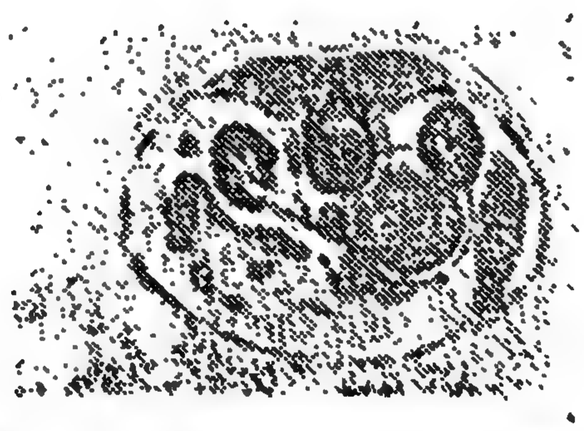


Fig. 144. Feocromocitoblastom drept (încercuit). Aspect tomografic de tumoare cu zone de necroză, iar histologic de feocromocitoblastom. Tomografie computerizată (efctuată de dr. Șerban Georgescu, Spitalul Fundeni).

Scanned with OKEN Scanner

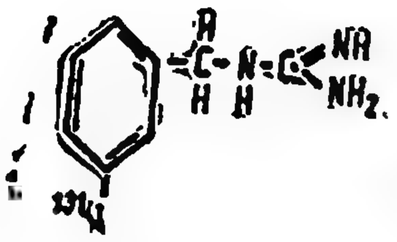


Fig. 145. Structura moleculară a meta-I^{131}-iodobenzilguanidinei (I^{131} MIBG).

colaminelor (fig. 145). Metodica indică numai tumorile catecolaminice şi metastazele lor; permite astfel diagnosticul preoperator al formelor maligne. Rezultatele fals pozitive sînt rarisime, iar cele fals negative apar la 7—10% cazuri.

Posibilitatea existenţei tumorilor multiple catecolaminice şi procentul de rezultate fals negative dat de toate metodele de localizare impun *controlul intraoperator* al întregii cavităţi abdominale de către chirurg şi al inciziei medioabdominale.

Diagnostic pozitiv. Datele clinice, dominate de hipertensiunea arterială paroxistică sau continuă, sau de prezenţa feocromocitomului în familie, mai ales la copiii cu fenotip de ganglioneurom sugerează diagnosticul. Valorile ridicate de VMA şi normetanefrine urinare reprezintă testele cele mai uzuale pentru confirmare, la care se adaugă evidenţierea excesului de catecolamine libere urinare şi eventual sangvine în condiţii bazale şi în cursul unor crize hipertensive spontante. În mai puţin de 10% cazuri sînt necesare pentru diagnostic teste farmacologice de stimulare, fiind preferat testul cel mai blînd: la glucagon IV. Testul de inhibiţie cu fentolamină poate fi de la început aplicat la hipertensivi ca probă terapeutică, care nu influenţează dozările hormonale. Proba anatomopatologică este necesară rareori, pentru a diferenţia feocromocitomul de neuroblastomul intraadrenal şi de hiperplazia medulosuprarenală primară.

Localizarea tumorii catecolaminice este necesară atît pentru diferenţierea feocromotitomului de paraganglioamele extraadrenale cît şi pentru precizarea existenţei tumorilor multiple (mai ales, în formele familiale şi la copii). Excreţia predominantă de epinefrină sugerează o localizare adrenală. Radiografiile simple de torace şi abdomen, urografia i.v. şi ecografia orientează localizarea. Tomografia computerizată cu contrast evidenţiază majoritatea tumorilor adrenale şi extraadrenale (fără a indica funcţionalitatea şi tipul histologic). Scintigrafia cu I^{131}—MIBG are specificitate, evidenţiind tumorile catecolaminice şi metastazele lor. Catetizări şi angiografii selective sînt rareori necesare. Explorarea chirurgicală a întregii cavităţi abdominale este obligatorie.

Diagnosticul de feocromocitom malign este sugerat de prezenţa tumorilor multiple şi de excesul de dopamină urinară, dar nu poate fi precizat decît prin evidenţierea clinică, anatomopatologică şi/sau scintigrafică (cu I^{131}—MIBG) a metastazelor cu feocromocite în ţesuturi care nu conţin în mod normal celule cromafine. Histologia tumorii primare nu permite diagnosticul cert de malignitate, chiar dacă evidenţiază invazia ţesuturilor vecine.

Bolile asociate frecvent feocromocitomului şi, mai ales, componentele sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip II se caută activ. Pentru a depista carcinomul medular tiroidian se dozează calcitonina plasmatică şi se fac explorări tiroidiene. Cu toate aceste vaste posibilităţi diagnostice, caracterul intermitent şi polimorf al manifestărilor feocromocitomului face ca un număr însemnat de cazuri (17—40%) să fie diagnosticate întîmplător cu ocazia unor operaţii abdominale, a sarcinii sau autopsic, nedepistarea crescînd mortalitatea.

Diagnostic diferenţial: 1. *alte tumori catecolaminice:* a. *paragangli-oamele* se diferenţiază prin localizarea extraadrenală; b. *neuroblastoa-*

Scanned with OKEN Scanner

mele debutează la o vîrstă fragedă (în medie la 2 ani), au localizarea adrenală și extraadrenală, simptomatologia este dominată de diaree nu de hipertensiune, au o hormonologie particulară (absența epinefrinei, predominanța dopaminei și a norepinefrinei), aspectul histologic este tipic, iar caracterul constant malign; c. *ganglioneuroamele* sînt tumori benigne ale sistemului nervos simpatic, situate de regulă în mediastinul posterior. Numai rareori produc în exces catecolamine (norepinefrină și dopamină) și hormoni peptidici de tipul VIP, ceea ce poate determina o diaree cronică; d. *ganglioneuroblastoamele* au caractere intermediare între neuroblastom și ganglioneurom; 2. *hiperplazia medulosuprarenală* cu sindrom hipercatecolic netumoral a fost dovedită morfometric; 3. *tumorile medulosuprarenale nefuncționale* (neproducătoare de catecolamine) sînt extrem de rare. Enumerăm tumorile de țesut nervos, mielolipomul, chisturile, melanomul malign; 4. *tireotoxicoza, diabetul zaharat, stările de anxietate nevrotice sau psihice, enterocolitele regionale* mimează simptomele adrenergice; 5. *boli ale sistemului nervos vegetativ:* a. disautonomia familială (sindromul Riley Day) apare ereditar, cu transmisie autozomal recesivă, cu oscilații ale tensiunii arteriale (paroxisme hipertensive și hipotensiune ortostatică) și alte tulburări vegetative; se constată un deficit de dopamin-beta-oxidaza sangvină, expresie a deficitului norepinefrinic și leziuni degenerative în formația reticulată; b. epilepsia diencefalică cu hipertensiune, tahicardie, paloare-roșeață, asociate unei pierderi de cunoștință; catecolaminele plasmatice oscilează puternic; c. hipotensiunea ortostatică (forma idiopatică Bradbury, Eggleston) prezintă un deficit în excreția catecolaminelor și a metaboliților; răspunsul presor la tiramină lipsește, ca și eliberarea posturală a norepinefrinei, iar sensibilitatea la norepinefrina exogenă crește; în forma neurologică dehipotensiune posturală (Shy Drager), scad numai normetanefrinele urinare; 5. *hipertensiunea arterială esențială* are forme clinice cu paroxisme. Excreția de catecolamine și metaboliți crește nesemnificativ în aceste cazuri. 7. *hipertensiunile arteriale secundare:* renale, din hiperaldosteronism toxemia gravidică etc.; în feocromocitom catecolaminele cresc secreția renină-angiotensină; 8. *carcinoidul și mastocitoza* produc modificări vasomotorii cutanate, frecvent diaree și bronhoconstricție, însă nu hipertensiune arterială, iar în urină cresc serotonina și produsul ei metabolic — acidul 5-hidroxiindolacetic și, respectiv, histamina și acidul 1,4-metilimidazolacetic.

Evoluția feocromocitoamelor benigne este variabilă, de la cîteva luni, la zeci de ani, în funcție de complicații. Sarcina este un factor de mare risc. După extirparea feocromocitomului benign recidivele sînt excepționale (se presupune o localizare multiplă nedepistată la timp). Formele maligne supraviețuiesc luni sau ani, chiar dacă au numeroase metastaze. În sindromul MEN tip 2 evoluția este dominată de feocromocitom; cancerul medular tiroidian are o evoluție mai lentă. Remisia spontană a feocromocitomului prin necroză hemoragică apare excepțional.

Complicații. Hipertensiunea arterială determină complicațiile cardiace, cerebrale, oftalmologice, renale cunoscute. Independent, excesul de catecolamine poate determina o cardiomiopatie caracteristică, evidentă pe ecocardiogramă, cu cardiomegalie, aritmii, modificări ECG și enzimatice mimînd infarctul miocardic, tulburări reversibile. Cardiomiopatia evoluează spre insuficiență cardiacă și tromboembolii. Tot excesul de catecolamine poate determina cardiopatie ischemică dureroasă pînă la in-

Scanned with OKEN Scanner

farct miocardic, enterocolită ischemică sau ileus funcțional, cu tabloul abdomenului acut, hipotensiune ortostatică pînă la colaps. În formele maligne metastazele dau complicații variate: fracturi patologice pleurezii etc.

Tratamentul feocromocitomului este chirurgical, indiferent de vîrstă și chiar la gravidă. Se operează numai în servicii specializate. Unele forme maligne și unele cazuri cu localizare obscură nu permit rezecția. Preoperator, în timpul investigațiilor diagnostice, se previn și se tratează crizele hipertensive adrenergice cu blocante de receptori alfaadrenergici, de tipul fentolaminei, fenoxibenzaminei sau dibenzilinei. Nu trebuie evitat să se prescrie aceste medicamente în perioada normotensivă a feocromocitomului în doze de 50 mg fentolamin (regitin®), per os, la 4—8 ore, sau 10 mg fenoxibenzamin, per os, la 8 ore, chiar dacă dau congestie nazală și fenomene ortostatice. În schimb se evită administrarea blocanților betaadrenergici, de tipul propranololului, chiar în prezența aritmiilor, pînă cînd blocajul receptorilor alfa a devenit eficient; în caz contrar s-au citat chiar decese prin creșterea sensibilității receptorilor alfa indusă de blocajul beta. Nu este un acord în ceea ce privește utilizarea blocanților selectivi alfa 1, de tip prazosin (2—5 mg de 2 ori pe zi) sau a blocanților micști alfa și beta de tip labetolol.

Criza de hipertensiune paroxistică este blocată în 3—4 minute cu fentolamină (1—5 mg i.v. la fiecare 5 minute sau perfuzii cu 1 mg/minut dacă criza se prelungește). Deși sînt cazuri echilibrate abia cu 10—100 mg fentolamină i.v./oră, dozele inițiale trebuie să fie totdeauna mici pentru a evita colapsul. Alternativ, mai ales la suspiciunea de crize hipertensive prin leziuni ale sistemului nervos central se administrează vasodilatatoare (nitroprusiat de sodiu 1 mcg/kg/min) sau ganglioplegice cu acțiune scurtă (trimetafan). Orice factor posibil de declanșare a paroxismului hipertensiv trebuie evitat, inclusiv unele medicamente folosite ca antihipertensive, de tipul reserpinei, guanetidinei, clonidinei, alfa-metildopa. Toate manevrele diagnostice trebuie restrînse la minimum necesar. La pacienții care au oscilații ale tensiunii arteriale de la paroxisme hipertensive la colaps, perfuzia cu soluție diluată de fentolamine, de regulă, echilibrează tensiunea. Cu 1—2 zile preoperator se trece la administrarea parenterală a fentolaminei, produsul cu timp de înjumătățire cel mai scurt, în doze de cîte 5 mg i.m. la 4—6 ore, iar în timpul operației se perfuzează fentolamina 5 mg pe oră pînă la rezecție. Chirurgul explorează intraoperator ambele suprarenale și cavitatea abdominală. Dozele se adaptează pentru fiecare caz. Totodată, intraoperator se reface volumul plasmatic cu 4—5 litri sînge și soluții coloide, imediat ce tumoarea a fost îndepărtată. Uneori este necesară perfuzia de soluții diluate de norepinefrină, iar ca antiaritmic se preferă lidocaina (50—100 mg i.v.), față de propranolol (1 mg/min i.v.). Rezecția suprarenalei impune reechilibrarea funcției corticosuprarenale prin administrarea de hidrocortizon.

In feocromocitoamele maligne inoperabile, se blochează sinteza catecolaminelor la nivelul tirozinhidroxilazei cu alfametilparatirozina (1—4 g per os/zi), ceea ce scade cu 70% producția de catecolamine în 24 ore. Dozele eficace: destul de mari, provoacă fenomene extrapiramidale (rigiditate, facies împietrit, slăbiciune). Radioterapia externă și substanțele antineoplazice sînt puțin eficiente. Recent s-a introdus radioterapia in-

Scanned with OKEN Scanner

tracelulară cu I^{131}—MIBG, care scade volumul tumorii maligne medulosuprarenale și a metastazelor.

În tratamentul sindromului MEN tip 2 se începe cu chirurgia feocromocitomului, cu distrugerea ambelor suprarenale, apoi se tratează celelalte apudoame.

Prognostic. În formele benigne prognosticul quod ad vitam și quod ad integrum este bun dacă nu apar complicații. În formele maligne prognosticul este rezervat. Normalizarea catecolaminelor urinare și a metaboliților este indicatorul succesului terapeutic.

ALTE TUMORI PRODUCĂTOARE DE CATECOLAMINE

Paraganglioamele

Paraganglioamele sînt tumori benigne sau maligne care produc catecolamine și au originea în celulele cromafine extraadrenale. Fac parte dintre apudoame. Pot fi multiple și pot apărea în cadrul sindromului MEN tip 2. Rareori sînt tumori cromafine (epinefrinice), de regulă sînt tumori noncromafine (norepinefrinice).

Denumirea de paragangliom a înlocuit-o pe aceea mai veche de feocromocitom cu localizare extraadrenală, deoarece celulele cromafine extraadrenale se află într-un sistem de mici formațiuni senzoriale cu rol neurosecretor local, bine răspîndite în viața fetală, numite paraganglioni. După naștere paraganglionii persistă în formă rudimentară de-a lungul lanțurilor ganglionare simpatice, al unor trunchiuri nervoase și al unor vase sangvine mari, unii dintre ei avînd rol important în chemorecepție, de exemplu corpii carotidieni, glomusul jugular. Paragangliomele acestora din urmă se mai numesc chemodectoame.

Din totalul tumorilor catecolaminice ale adultului, circa 20% sînt extraadrenale, respectiv paragangliome (și excepțional de rar la adult, neuroblastoame). La copii proporția lor este mai mare. Formele maligne sînt mai frecvente între paragangliome decît între feocromocitoame, ele reprezintă circa 30% la adult și peste 50% la copil.

Anatomopatologic au caracteristicile tumorilor catecolaminice: reacție de fluorescență cu formaldehidă pozitivă care se datorește norepinefrinei, și reacție cromafină pozitivă care apare în cazurile mai rare, unde se produce și epinefrină. Unele paragangliome, cum sînt cele ale corpilor carotidieni, glomusului jugular și corpilor nervului vag, păstrează caracteristici morfologice ale organului de origine; altele, cum sînt cele retroperitoneale, nu pot fi deosebite morfologic de feocromocitoame.

Etiopatogenia și fiziopatologia sînt similare feocromocitomului. Dintre catecolamine, de regulă, secretă norepinefrină, dar excepțional s-au citat paragangliome cu secreție predominantă de epinefrină (probabil datorată unei enzime PNMT neinductibilă). Ca și celelalte apudoame pot produce diverse amine biogene (de exemplu serotonină) și hormoni peptidici: metencefalina, leuencefalina, VIP, calcitonina, somatostatina, care uneori (rareori) se manifestă clinic. Se asociază, ca și feocromocitoamele, cu alte sindroame neuroectodermale și cu sindroame MEN.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 146. Paragangliom paravertebral retrocav (încercuit). Hipertensiunea arterială a persistat, cu valori de 320 mmHg, deşi se observă, absenţa rinichiului şi a suprarenalei drepte, operate anterior. Tomografie computerizată. (efectuată de Şerban Georgescu, Spitalul Fundeni).

Clinic, Singurele particularităţi faţă de feocromocitoame se datoresc localizării şi incidenţei mai mari a formelor maligne. Presiunea (de exemplu, palparea) poate elibera catecolamine cu producerea de crize hipertensive paroxistice chiar la paraganglioamele corpilor carotidieni şi a glomusului jugular; declanşarea crizelor adrenergice de către micţiune sau defecaţie sînt indicatori ai localizării în vezica urinară sau presacrat. Cele mai frecvente localizări sînt intraabdominale (95% dintre tumorile catecolaminice se dezvoltă intraabdominal), respectiv în organul Zuckerkandl (între artera mezenterică inferioară şi bifurcaţia aortei), în regiunea hilului renal sau chiar intrarenal, de-a lungul ganglionilor simpatici paraaortici, în regiunea presacrată retrorectală, excepţional în zona filum terminale, în pancreas şi în tractul gastrointestinal (duoden, jejun). Localizările intratoracice mai frecvente sînt mediastinale paravertebrale, dar pot apărea şi în mediastinul anterior sau pulmonar. Localizările cervicale sînt particulare, deoarece numai o parte din paraganglioamele corpilor carotidieni, a glomusului jugular şi a corpilor vagilor, a lanţului cervical simpatic şi a laringelui se manifestă clinic prin secreţia catecolaminelor. Au fost raportate peste 600 de cazuri de paraganglioame ale corpilor carotidieni; formele sporadice sînt mai frecvente la bărbat şi pot metastaza; formele familiare au o transmitere autozomal dominantă şi sînt benigne. Urmează ca frecvenţă paraganglioamele glomusului jugular, care deşi nu metastazează decît rareori, invadează, de regulă, osul şi ţesuturile moi, protruzionează în ureche, se extind lent spre unghiul mandibulei şi intracranian. Localizări primare intracraniene sînt rarisime: au fost găsite paraganglioame în orbită şi în şaua turcească.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe dozarea catecolaminelor şi a metaboliţilor lor. Localizarea este adesea dificilă: tomografia computerizată a uşurat diagnosticul (fig. 146), dar proceduri angiografice şi scintigrama cu ^{131}I-metaiodobenzilguanidină pot fi necesare

Diagnosticul diferenţial este sprijinit de morfopatologie. Evidenţierea pachetelor de granule de catecolamine la microscopul electronic este caracteristică.

Evoluţia este lentă. *Complicaţiile* depind de producţia de catecolamine, malignitate şi localizare.

Tratamentul este chirurgical, susţinut de medicaţia blocantă alfaadrenergică. În formele maligne se folosesc alfametilparatirozina şi radioiodoterapia cu I^{131}—MIBG.

Prognosticul este ca şi pentru feocromocitoame.

Neuroblastomul

Neuroblastomul este o tumoare malignă a copilului mic care produce catecolamine şi are originea în neuroblaste şi simpatogonii, celulele de origine a neuronilor simpatici (v. tabelul 33). Are caracteristicile apudoamelor maligne. Este localizat de obicei intraabdominal. în medulosupra-

Scanned with OKEN Scanner

renale, dar și de-a lungul lanțului ganglionar simpatic. Poate fi unic sau multiplu. Fiind extrem de malign este depistat, de regulă, în faza metastazată. Uneori poate regresa spontan sau să se matureze în ganglioneuroame benigne. Se asociază cu alte sindroame neuroectodermale: neurofibromatoza, hidrocefalia, epilepsia mioclonică.

Neuroblastomul nediferențiat se mai numește simpaticogoniom. Ganglioneuroblastomul este un neuroblastom diferențiat care conține pe lîngă neuroblaste și celule ganglionare mature.

Neuroblastomul este cel mai frecvent cancer al copilului alături de leucemie și glioame. Neuroblastomul congenital este cel mai frecvent cancer al nou-născutului, după retinoblastom. Apare în peste 70% de cazuri pînă la vîrsta de 10 ani, incidența maximă fiind la 2 ani, este rar la adolescent și foarte rar la adult.

Etiopatogenia este similară cu a celorlalte tumori catecolaminice maligne, originea embrionară a celulelor suşe fiind comună. Intervenția factorului genetic este mai puțin clară, iar formele familiale sînt foarte rare. Pentru a explica tendința la regresie spontană a neuroblastoamelor tip 4 S la om s-au emis ipoteze genetice și imunologice. S-a încercat inducerea diferențierii neuroblastomului spre ganglioneurom, în culturi de celule tratate cu medicamente și cu celule gliale.

Anatomie patologică. Sînt tumori extrem de maligne. Reacția cromafină lipsește (nu conțin epinefrină, ci norepinefrină și dopamină). Celulele sînt uniforme, mici și rotunde, cu nucleu rotund hipercromatic și citoplasmă săracă dispuse în pachete tip morulă, ceea ce le aseamănă cu limfocitele limfosarcomului; alte celule, puțin mai mari și cu citoplasmă mai bogată, au procese pseudodentritice și sînt dispuse în rozete. Primele celule ar fi simpatogonii, iar cele ușor diferențiate neuroblaste (simpatoblaste). La *microscopul electronic* aspectul este caracteristic cu cuiburile de granule catecolaminice de tipul celor din neuronii adrenergici cu ∅ 80—140 nm, cu membrană unică, densă și miez electronodens excentric, asociate în neuroblastom, în procesele citoplasmatice de tip dendritic, cu pachete de microtubuli. Sărăcia granulelor secretorii este indicator prognostic de gravitate.

Imunohistochimic au caracteristicile apudoamelor. Totdeauna există infiltrarea țesuturilor din jur, cel puțin la nivel microscopic. Metastazele apar foarte devreme: în ganglionii limfatici, ficat, măduva osoasă, schelet orbită, piele.

Stadializarea anatomopatologică în 5 grupe corespunde evoluției și prognosticului, care este grav pentru formele nediferențiate. Ganglioneuroblastomul are prognostic mai bun. În stadiul I tumoarea este localizată; în stadiul II apar o infiltrație în jurul organului de origine și metastaze în ganglionii limfatici homolaterali; în stadiul III apar extensia și metastazarea controlaterală; în stadiul IV apar metastazele la distanță, în stadiul IV S există metastazele la distanță, dar nu există în os (nu sînt vizibile la radiografiile osoase), ceea ce asigură un prognostic favorabil și chiar regresia necrobiotică a tumorilor de tip IV S.

Fiziopatologie. Neuroblastomul se manifestă clinic prin metastaze, prin compresiuni locale, și mai rar prin catecolaminele sau peptidele pe care le secretă. Cu cît tumoarea este mai nediferențiată produce precursori ai epinefrinei, respectiv dopamina. Metabolizarea norepinefrinei și a dopaminei începe intratumoral, ceea ce scade incidența hipertensiunii arteriale și a simptomatologiei adrenergice, deși secreția de acid homova-

Scanned with OKEN Scanner

nilic şi vanilmandelic urinar este mare la aproape toate cazurile. Se produc de asemenea variaţi anticorpi şi peptide biologic active, cum ar fi VIP şi vasopresina, care ar putea explica frecvenţa diareei. Cu cît se diferenţiază neuroblastomul spre ganglioneurom, frecvenţa cu care secretă substanţe biologic active scade.

Clinic. Majoritatea cazurilor (80%) se prezintă la medic cu metastaze, care adeseori sînt clinic manifeste: dureri osoase, cutanate, hepatomegalie, anemie. Cel mai frecvent semn tumoral este diareea; hipertensiunea arterială şi manifestările adrenergice sînt rare. Tumoarea abdominală, de regulă medulosuprarenală, se poate palpa uneori sau devine dureroasă prin hemoragii intratumorale; dacă invadează regiunea paravertebrală pot apărea semne neurologice. Investigaţiile paraclinice se pot efectua ca şi pentru feocromocitom. Localizarea neuroblastomului extraadrenal este uneori dificilă. S-au citat neuroblastoame în următoarele regiuni: intratoracic — în mediastinul posterior cu posibilităţi de excizie mai bune, la cap şi gît (de exemplu cerebral sau neuroblastom olfactiv nazal), în extremităţi, de-a lungul nervilor periferici; uneori se dezvoltă în cadrul unor tumori complexe neuroectodermale care produc şi melanină (teratoame sau progonoame melanotice).

Diagnosticul este sugerat de debutul la vîrstă foarte mică, de localizarea medulosuprarenală sau paravertebrală a tumorii şi este confirmat de creşterea excreţiei catecolaminelor şi a metabolilor lor (mai ales VMA, dopamine şi HVA) şi de examenul anatomopatologic. Menţionăm că 15—20% din cazuri nu au excreţie urinară crescută de VMA, iar epinefrina este normală în toate cazurile. Anatomopatologic există, în mod normal, cuiburi de neuroblaste, în medulosuprarenalele fetale, iar nodulii neuroblastici pot fi consideraţi o componentă normală a medulosuprarenalelor nou-născutului şi nu trebuie confundaţi cu neuroblastomul congenital.

Diagnosticul diferenţial dificil nu este cu alte tumori catecolaminice, ci cu tumorile zonelor unde sînt depistate primele manifestări clinice ale neuroblastomului, de regulă metastatice: de exemplu, cu sarcomul Ewing al osului, cu leucemia acută (datorită invadării măduvei osoase), cu seminoamele, disgerminoamele şi rabdomiosarcomul embrionar. Creşterea catecolaminelor, tipică pentru neuroblastom, examenul histologic şi histochimic atent asigură diferenţierea (celelalte tumori menţionate sînt PAS pozitive).

Evoluţia este rapidă, cu metastaze la distanţă şi exit. Surprinzător, evoluţia este mai bună, cu posibilităţi de regresie necrobiotică spontană la copiii sub 1 an şi în stadiul IV S. Există tendinţa, la supravieţuitori, ca neuroblastomul să se diferenţieze în ganglioneuroblastom sau chiar în ganglioneurom benign, fapt observat mai ales la fetiţe cu neuroblastoame extraadrenale.

Complicaţiile sînt date de metastaze, rareori de diareea cronică.

Tratamentul este chirurgical, radioterapic şi chimioterapic. Radiosensibilitatea este mare. Tumoarea se micşorează, dar supravieţuirea este puţin ameliorată. Se foloseşte radioterapia convenţională de înalt voltaj (^{60}Co, accelerator linear) asociată cu ciclofosfamida şi vincristina. Deoarece în regresia tumorii şi în supravieţuire apărarea imunologică a organismului este importantă, se va evita deteriorarea reacţiilor imune de către chimioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este rezervat în majoritatea cazurilor. Decesul survine în primul an după diagnostic la 90% din cazuri, și în al doilea an la 99% dintre cazurile letale. Procentul general al supraviețuirii este de 30—35%. Pacienții în stadiul I și cu vîrsta sub 1 an supraviețuiesc peste doi ani în 92% din cazuri, pe cînd dintre copiii în celelalte stadii și vîrsta de peste 2 ani la debut; supraviețuirea este de 3%. Absența tumorii după 2 ani de tratament medicochirurgical, cu normalizarea catecolaminelor urinare, este considerată vindecare. Recidive după 8—10 ani și complicații tardive ale radio- și chimioterapiei au fost semnalate (tulburări ale creșterii osoase, nefrite, tumori osoase).

Ganglioneuromul

Ganglioneuromul este o tumoare benignă cu originea în celulele ganglionilor simpatici, care apare de obicei la copii și adolescenți, cu variate localizări, mai des în mediastinul posterior, dar și intracranian cervical, în pelvis și medulosuprarenală. Poate reprezenta evoluția diferențiată a unui ganglioneuroblastom sau poate degenera într-un neuroblastom malign. De regulă, nu produce catecolamine; ocazional produce neuropeptide.

Clinic. Se poate manifesta cu diaree cronică.

Anatomopatologic conține celule ganglionare, fibre nervoase, lipofuxină.

Tratament chirurgical.

Prognosticul este bun.

Scanned with OKEN Scanner

SEXUALIZAREA NORMALĂ

B. IONESCU

Sexualizarea organismului se definește printr-un complex de elemente morfologice, funcționale și comportamentale care fac posibilă procreația.

Morfologic, elementele *esențiale* ale sexualizării presupun:

— un dispozitiv de producere a celulelor fecundante. Acest dispozitiv este *gonada*, iar celulele fecundante sînt *gameții;*

— un dispozitiv de vehiculare și eliminare a gameților. Acestea sînt *ductele* sau organele genitale interne (O.G.I.) și organele genitale externe (O.G.E.);

— un dispozitiv capabil să permită întîlnirea gameților, *aparatul copulator* (penisul, vaginul).

Aceste dispozitive sînt structuralizate în organism în scopul exclusiv al fecundației; este unica lor funcție. În totalitate ele alcătuiesc *caracterele sexuale primare.*

Organismul posedă însă și alte elemente structurale *cu referință* sexuală, dar neesențiale fecundației propriu-zise; ele au cu totul alte funcțiuni. De exemplu, pilozitatea, timbrul vocii, distribuția paniculului adipos etc. În ansamblu ele constituie *caracterele sexuale secundare.*

Sub aspectul sexualizării omul aparține speciilor *gonocorice* — cu sexe separate — sexualizarea sa prezentîndu-se după două modele diferite: modelul masculin și cel feminin. Deosebirile dintre cele două modele definesc *dimorfismul sexual.* Toate elementele care alcătuiesc caracterele sexuale primare și secundare sînt deosebite la cele două sexe, deși sînt afiliate unor funcții similare. Caracterele sexuale masculine sau feminine — datorită unei economii organogenetice proprii organismului — au origine comună. Aceeași structură se poate masculiniza sau feminiza și aceasta în funcție de genul factorilor sexualizanți care o prelucrează. Așadar, înainte de a primi informația sexualizantă, structura care urmează să se sexualizeze este ambiguă sau echivocă, manifestînd ambivalență, ambipotență sexualizantă.

Sexualizarea organismului se face progresiv, din aproape în aproape. Pe parcursul dezvoltării sale ontogenetice fenomenele de sexualizare au loc în anumite momente; sînt *etapele sexualizante* ale organismului. Cu fiecare etapă din spațiul sexualizabil se sexualizează un nou sector care se adaugă celui sexualizat anterior. Sexualizarea finală este însumarea sexualizărilor parțiale realizate în etapele parcurse.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea etapelor sexualizante au loc în timpul dezvoltării embriofetale: sexualizarea genetică, gonadală, a ductelor interne, a organelor genitale externe și sexualizarea neurocomportamentală. Etapele se succed rapid și uneori fără pauză între ele. În acest răstimp se eșafodează *structurile sexuale fundamentale.*

După sexualizarea embriofetală urmează o perioadă lungă, pînă în jur de 12 ani, perioadă în care nu mai au loc fenomene de sexualizare activă a organismului. Ultima etapă sexualizantă a organismului este pubertatea. În timpul ei se fac ultimele retușuri ale sexualizării morfologice și ceea ce este cel mai important — întreg eșafodajul sexual realizat — intră în funcțiune; organismul este capabil de a procrea, funcție pe care o menține o perioadă îndelungată de timp, pînă la climacterium, cînd o pierde.

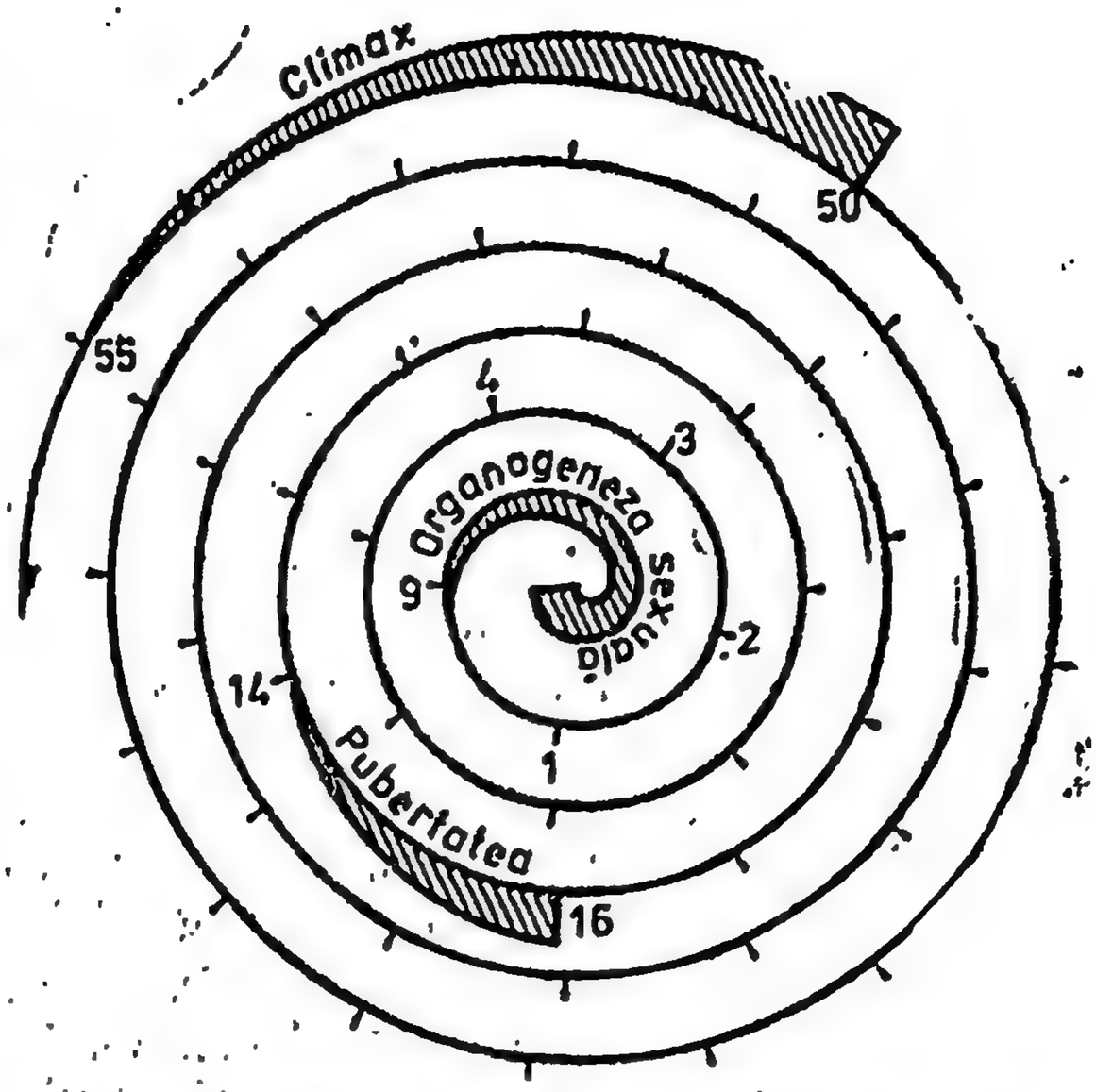


Fig. 147. Situarea în timp a principalelor etape de sexualizare la om.

Pe diagrama evoluției ontogenetice sexualizarea organismului apare ca un proces discontinuu desfășurat în *etape de sexualizare* activă și *perioade* în care nu se petrec fenomene sexualizante (fig. 147).

MORFOGENEZA STRUCTURILOR SEXUALE

Ordinea în care se efectuează morfogeneza structurilor sexuale este următoarea: 1. formarea sexului genetic; 2. formarea gonadei; 3. formarea ductelor interne; 4. formarea organelor genitale externe; 5. sexualizarea neurocomportamentală și 6. sexualizarea puberală.

Etapa formării sexului genetic. Celulele somatice ale organismului uman au 46 de cromozomi grupați în 22 de perechi de cromozomi asemănători — *autozomii* și o pereche de cromozomi diferiți de aceștia, *cromozomii de sex* sau *gonozomii.*

Perechea cromozomilor de sex la femeie este formată din cromozomi asemănători, XX *(omologi);* la bărbat cromozomii perechii gonozomiale sînt diferiți, XY *(heterologi).* În consecință toate celulele somatice ale organismului femel au complement cromozomial 46, XX; cele ale organismului mascul 46, XY. În organism există însă un tip special de celule, *goniile* care deși au aceeași formulă cromozomială ca a celulelor somatice, spre deosebire de acestea au un mod particular de diviziune *(reducțională sau meioză)* prin care, celulele fiice nu moștenesc decît jumătate din lotul cromozomial al celulei mame. Astfel:

Scanned with OKEN Scanner

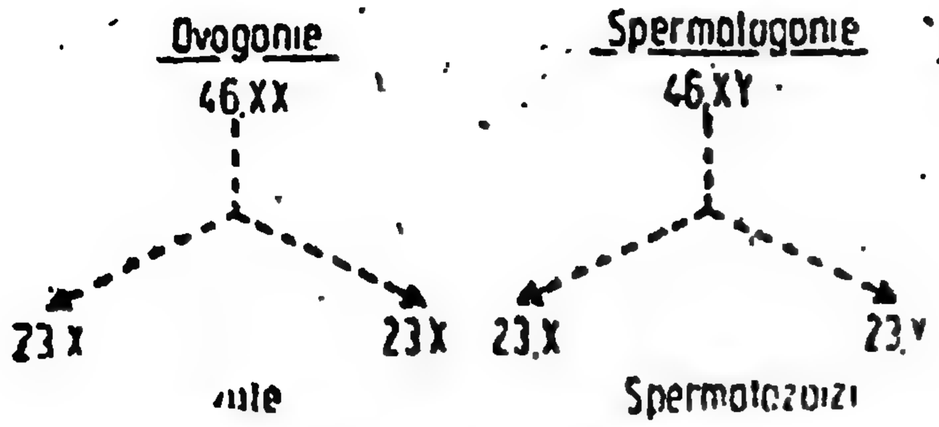


Fig. 148. Gametogeneza.

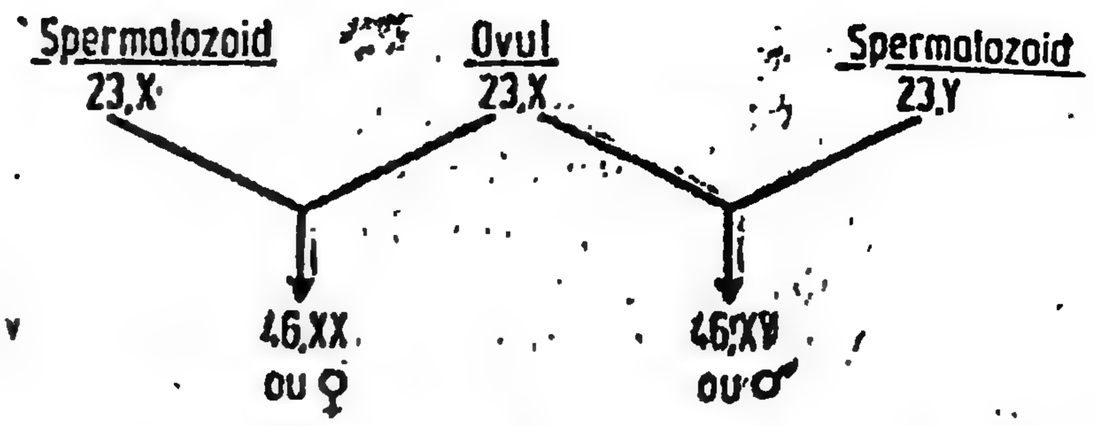


Fig. 149. Rezultatul fecundației între un ovul (totdeauna 23, X) și un spermatozoid (care poate fi 23, X sau 23, Y).

— dintr-o gonie feminină — *ovogonie* — celulă cu 46, XX cromozomi, se formează gameți maturi femeli — *ovule* — doar cu 23, X cromozomi;

— dintr-o gonie masculină — *spermatogonie* — celulă cu 46, XY cromozomi, se formează *spermatozoizi* cu 23 de cromozomi, dar cu gonozomi diferiți, unii 23, X alții 23, Y (fig. 148).

Fecundația unește un ovul — care este totdeauna 23, X — cu un spermatozoid care poate fi 23, X sau 23, Y. În oul rezultat setul cromozomial caracteristic speciei este reîntregit (23+23=46 cromozomi) iar sexul gonozomial poate fi XX sau XY după cum spermatozoidul fecundat este purtător de X sau Y. Spermatozoidul devine astfel elementul hotărîtor al determinării sexului (fig. 149).

Oul fecundat, ca și toate celulele somatice, înmulțindu-se prin diviziune ecvațională *(mitoză)*, transmite generațiilor noi de celule rezultate un model cromozomial asemănător cu cel din care au provenit. În acest fel sexul cromozomial devine ubicuitar: fiecare celulă a organismului avînd toate același sex cromozomial asemănător cu al oului din care au provenit.

Deoarece toate celulele unui organism masculin au gonozomi de tip XY, iar cele ale organismului femel gonozomi XX, acești cromozomi au fost considerați ca definind apartenența sexuală, ca fiind „cromozomi de sex". Și, în realitate, ei sînt în sensul cel mai propriu factori determinanți ai sexualizării. Sexul genetic se stabilește așadar în momentul fecundației, prin unirea gameților (amfimixie).

Etapa formării sexului gonadic. Gonadogeneza (fig. 150) are loc între ziua a 35-a și luna a 3-a a dezvoltării embrionare și se desfășoară în trei subetape: de formare a crestei genitale, a propagandei și a gonadei unisexuate.

Formarea crestei genitale sau a mugurelui genital. Către a 35-a zi epiteliul celomic proliferează formînd în lungul corpului Wolff o îngroșare în alcătuirea căreia se găsesc celule mezoteliale (nediferențiate sau vegetative) și gonocite. Celulele mezoteliale sînt mici, cu nucleu ovalar; gonocitele sînt celule mari cu protoplasmă clară și nucleu rotund, formate în primele stadii ale segmentării și migrate aici.

Gonada ambiguă, primordială sau progonada. Pînă către a 45-a zi, printr-o serie de remanieri, creasta genitală este transformată într-un organ în care se pot distinge două structuri: una periferică, *corticala* — alta centrală, *medulara*. În jurul gonocitelor, celulele epiteliale proliferează și formează cordoane pline. Unele cordoane sînt scurte și groase

Scanned with OKEN Scanner

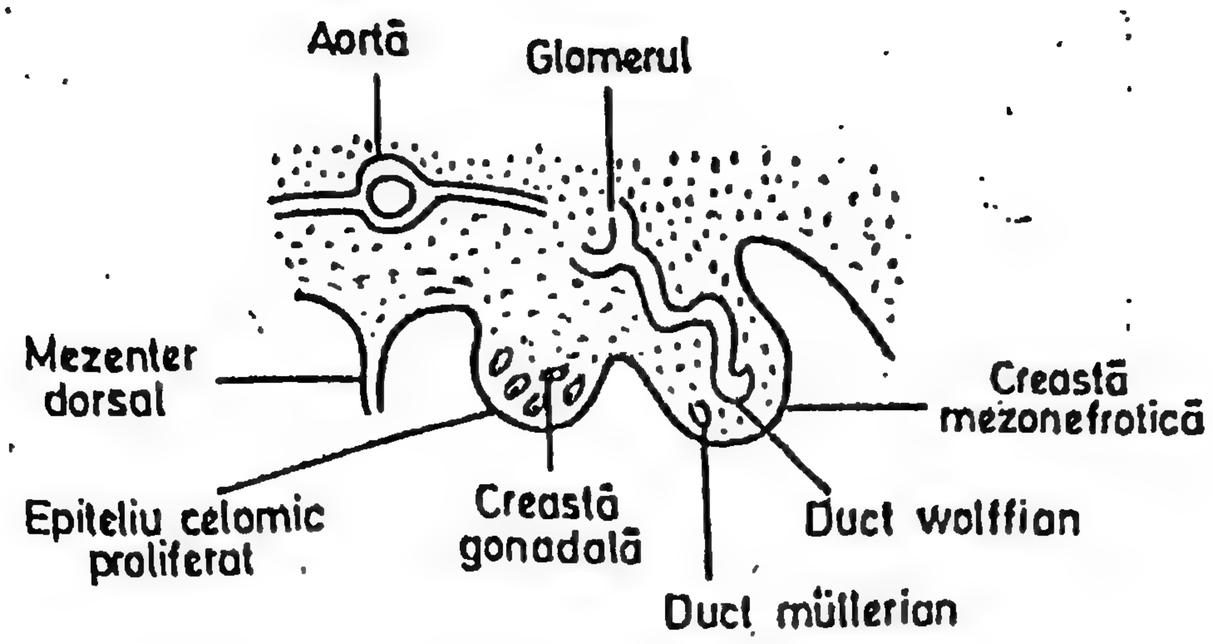


Fig. 150.

I. Reprezentarea schematică a regiunii lombare a embrionului de 6 săptămîni. *II.* Etapele sexualizării gonadale: *A* — stadiul de progonadă (5 săptămîni); *B* — dezvoltarea gonadei masculine; *C* — dezvoltarea gonadei feminine.

și sînt dispuse spre periferie (corticala); altele lungi, subțiri și ghemuite sînt dispuse în profunzime (medulara). Între cordoane apar travee conjunctive alcătuite din fibre și celule de tip fibrocitar.

Această structură, indiferent de sexul genetic al embrionului, conține elementele fundamentale din care apoi se poate forma fie un testicul, fie un ovar.

Este deci o „*pro*gonadă" — organ cu structură ambigenă.

Gonada unisexuată se formează din progonadă prin remanieri structurale care au loc în corticală sau în medulară.

Orhigeneza. Începînd cam din a 45-a zi, dacă evoluția progonadei se face spre testicul, cordoanele de la periferie (corticale) se atrofiază; în schimb cordoanele centrale (medulare) se transformă în tubi, *tubii seminiferi* care conțin: celule epiteliale — din care se formează celulele Sertoli — și gonii (spermatogonii) — din care vor lua naștere spermatozoizi.

Fibrocitele țesutului conjunctiv dintre tubi vor deveni celule Leydig, formînd glanda interstițială a testiculului (fig. 151).

Scanned with OKEN Scanner

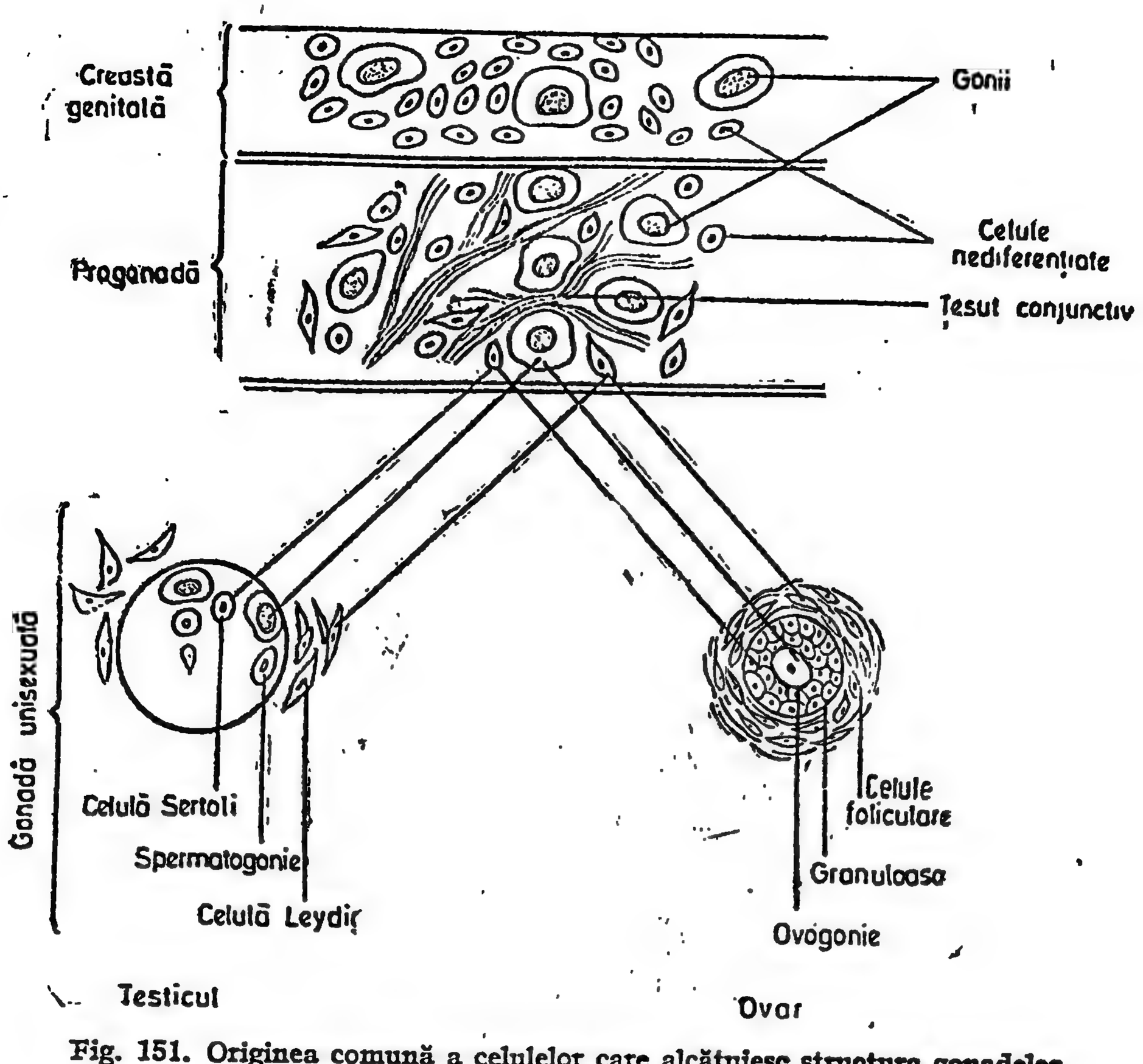


Fig. 151. Originea comună a celulelor care alcătuiesc structura gonadelor.

Transformările care duc la formarea testicului sînt terminate către sfîrșitul lunii a doua.

Ovarogeneza. Dacă evoluția progonadei se face spre ovar, remanierile care duc la formarea sa încep ceva mai tîrziu. Cordoanele din zona profundă (medulară) se atrofiază și dispar, cele din zona periferică (corticală) se fragmentează în blocuri. Fiecare bloc este format dintr-o gonie (ovogonie) înconjurată de o cocardă de celule epiteliale — care vor deveni celule granuloase; la periferia lor fibrocitele, se dispun în pături formînd teci foliculare. Se formează astfel *foliculii primordiali,* elementul histologic care definește ovarul. În acest răstimp goniile suferă prima diviziune. Către sfîrșitul lunii a 3-a structuralizarea ovarului este terminată.

O dată cu terminarea gonadogenezei embrionul posedă prima structură morfologică sexuală și al doilea element al sexualizării, sexul gonadic.

De reținut:

— ambigenitatea sexuală a structurii progonadale care poate deveni tot atît de bine testicul sau ovar;

— elementele structurale ale testiculului comparate cu cele ale ovarului deși sînt diferite, își au originea în structuri progonadale identice. Omoloage ca structură ele sînt omoloage și ca funcție. Astfel goniile primordiale ale progonadei în testicul devin spermatogonii, în ovar ovogonii și sînt sursa gameților; celulele nediferențiate ale progonadei devin

Scanned with OKEN Scanner

în testicul celule Sertoli — elemente trofice ale spermatogoniilor şi sînt omoloage cu celulele granuloase ale ovarului — elemente trofice ale ovulei (sînt omoloage şi ca funcţie endocrină, eliberînd la ambele sexe „inhibina"); celulele interstiţiale ale progonadei în testicul devin celule Leydig, în ovar celule foliculare şi au funcţii endocrine omoloage.

După terminarea gonadogenezei gonadele continuă să sufere o serie de modificări, dar neesenţiale:

— Testicului. Celulele Leydig, prezente încă din săptămîna a 8-a, se multiplică rapid şi ating o proliferare maximă în luna a 5-a, după care densitatea lor scade pînă la naştere şi după, astfel că în luna a 3-a postnatală mai persistă doar cîteva celule. Ele vor apărea din nou şi se vor multiplica la pubertate. (Acestor faze proliferative le corespund importante activităţi secretorii.)

Tubii seminiferi, de la formarea lor şi pînă la pubertate, cresc foarte lent, sînt fără lumen şi conţin doar celule Sertoli şi cîteva spermatogonii.

In ultimul trimestru al gestaţiei testiculele coboară din zona lombară către scrot, la naştere ocupînd deja pungile scrotale. Descinderea se face de-a lungul canalului inghinal, fiind coordonată de: gubernaculum testis — ligament care prinde testicului de scrot — de formarea şi dezvoltarea scrotului, care trage gubernaculum în jos şi o dată cu el testicului, de alungirea regiunii lombare, deplasînd în jos testicului. Testiculele sînt expulzate astfel din micul bazin şi devin organe externe.

Prezenţa testiculelor în scrot la naştere este frecventă, dar nu obligatorie. Ele pot rămîne undeva pe traiectul de descindere sau la orificiul extern al canalului inghinal şi vor coborî spontan după naştere sau în preajma pubertăţii. Această situaţie nu are semnificaţie patologică, cum de asemenea nu are semnificaţie patologică nici prezenţa inconstantă a testiculelor în scrot („testicule în ascensor"), care şi ea se rezolvă spontan către pubertate.

— Ovarul. Ca şi testiculele, dar de amploare mult mai redusă, ovarele au şi ele o mişcare de basculare către micul bazin, datorită mai ales alungirii regiunii lombare. Ovarul rămîne însă organ intern, intraabdominal. De la formarea lor populaţia foliculilor primordiali conţinuţi în corticala ovarului creşte ajungînd către luna a 6-a la circa 6—7 milioane; cîţiva foliculi pot creşte în volum, devin cavitari (foliculi De Graaf), dar involuează înainte de a se maturiza. După luna a 7-a numărul foliculilor primitivi scade treptat — la naştere mai sînt de circa 2 milioane; la 7 ani rămîn circa 300.000, pentru ca la pubertate numărul lor să se reducă la cîteva mii din care însă nu se vor maturiza decît circa 450—500.

Etapa sexualizării ductelor interne. O.G.I. se formează din ductele de sex diferit deja preexistente în embrion şi are loc în două subetape:

1. *subetapa ambigenă:* indiferent de sexul genetic şi cel gonadal, pînă în luna a 2-a embrionul posedă de o parte şi alta a liniei mediane cîte o pereche de canele, ductele Wolff şi Müller, din care se vor dezvolta organele genitale interne. Ele au origine diferită (Wolff din pronefros, Müller dintr-o evaginaţie celomică) şi poziţie diferită (ductele müllerieńe sînt exterioare celor wolffiene situaţie care se inversează după depăşirea inelului inguinal), şi se deschid separat într-o cavitate comună intestinului şi alantoidei — cloaca (fig. 152 şi 153);

Scanned with OKEN Scanner

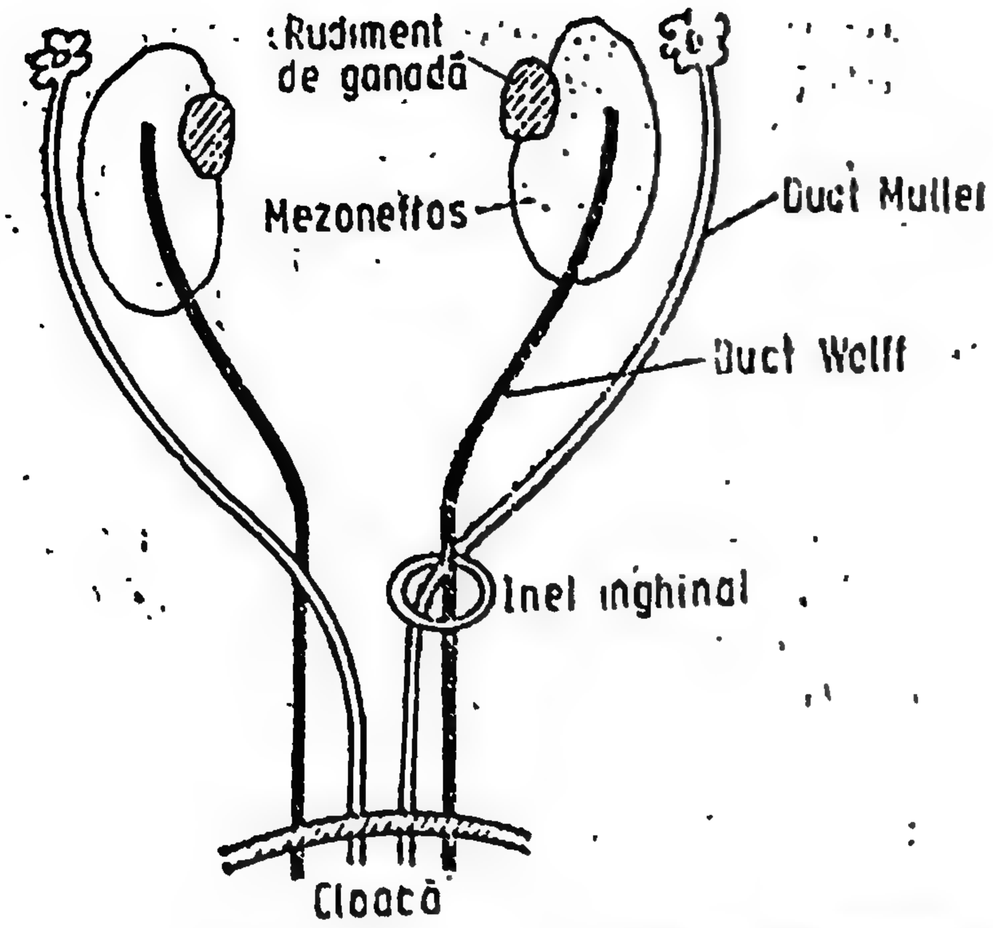


Fig. 152. Ductele interne în stadiul ambigen.

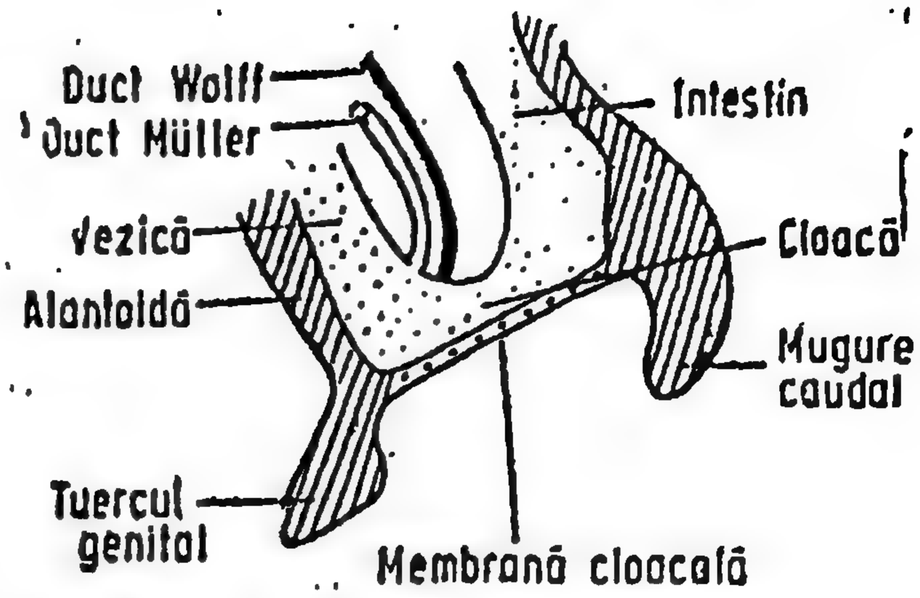


Fig. 153. Deschiderea ductelor interne în stadiul ambigen.

2. *subetapa diferențiată:* soarta ductelor mülleriene și wolffiene este diferită după cum evoluția embrionului se face către sexul feminin sau către cel masculin:

— *formarea O.G.I. feminine:* dacă evoluția se face spre feminizare ductele wolffiene se atrofiază și dispar (rămîn ca vestigii hidotida pediculată și canalele lui Gärtner). În schimb ductele mülleriene se dezvoltă. Din partea lor superioară iau naștere trompele cu pavilioanele lor; partea inferioară a trompelor se apropie de linia mediană, se unește, peretele despărțitor dintre ele dispare și se formează o cavitate unică, uterul și vaginul superior (fig. 154). Ductele feminine nu comunică direct cu ovarul;

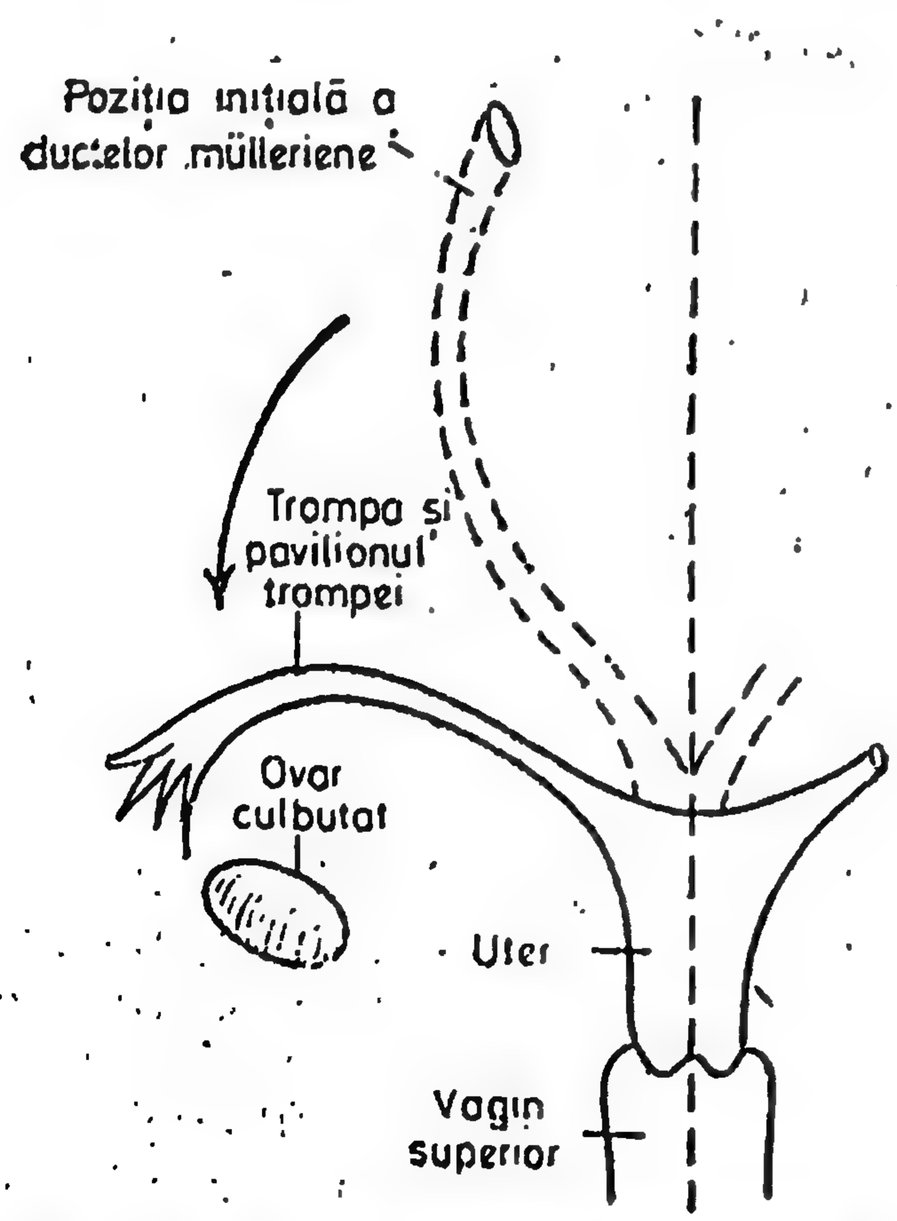


Fig. 154. Organele genitale interne la femele.

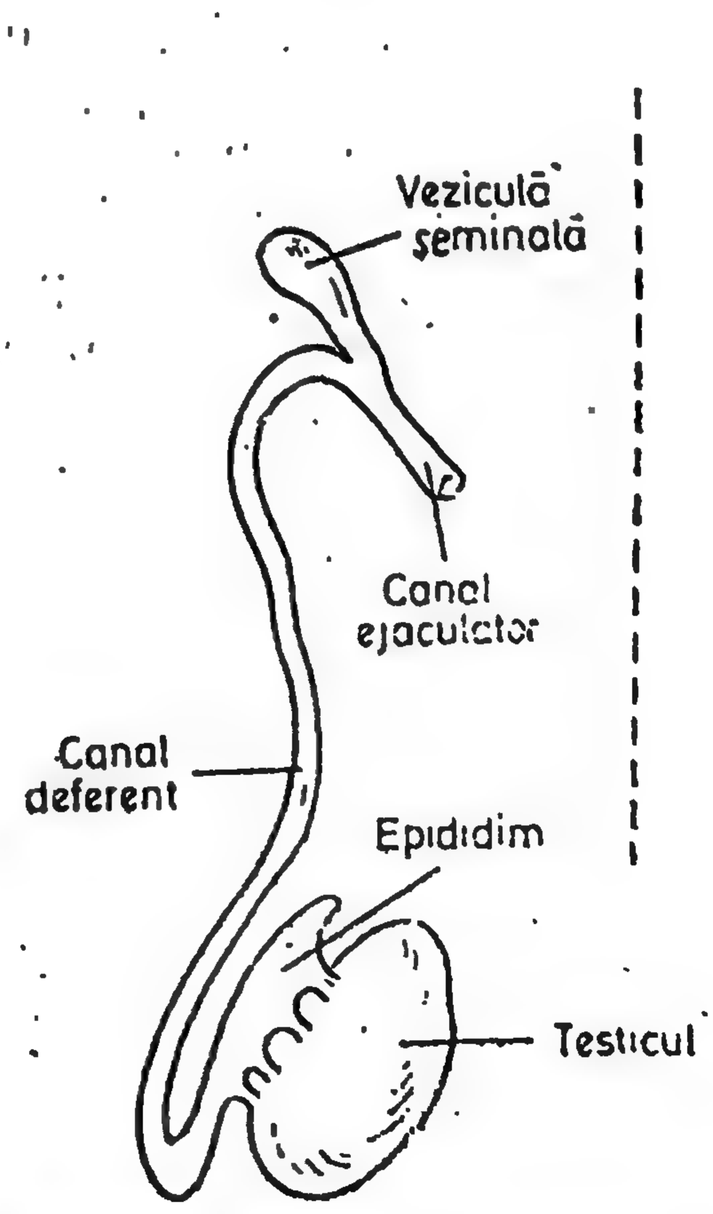


Fig. 155. Organele genitale interne la bărbat.

Scanned with OKEN Scanner

— *formarea O.G.I. masculine:* dacă evoluția se face spre masculinizare involuează și dispar ductele mülleriene (rămîn resturi ca: hidatida sesilă a lui Morgagni, utricula prostatică etc.). În schimb se dezvoltă ductele wolffiene (fig. 155); extremitatea lor distală se transformă în epididim, segmentul mijlociu în canal deferent, iar porțiunea lui terminată în canal ejaculator și vezică seminală. Toate aceste formațiuni se poziționează în raport cu migrarea testiculului.

* * *

Dezvoltarea unisexuată a O.G.I. începută către luna a 2-a este terminată către sfîrșitul lunii a 3-a. Din acest moment embrionul posedă al 3-lea element al sexualizării sale, sexul O.G.I.

De remarcat că organismul înainte de a poseda O.G.I. unisexuate este — sub aspectul primordiilor din care acestea se diferențiază — bisexuat sau ambisex, deoarece posedă simultan și ducte masculine (Wolff) și ducte feminine (Müller).

Etapa sexualizării organelor genitale externe. O.G.E., atît de deosebite la cele două sexe, provin dintr-un dispozitiv comun care prin compartimentări și dezvoltări inegale formează fie O.G.E. de tip masculin, fie de tip feminin.

1. **Subetapa ambiguă a O.G.E.** Pînă în luna a 3-a a dezvoltării intrauterine dispozitivul din care se vor dezvolta O.G.E. ca masculine sau feminine este același, indiferent de sexul genetic, gonadic sau al O.G.I. care pînă la această dată sînt deja unigene.

Către a 35-a zi zona caudală a embrionului se prezintă cu o cavitate comună — cloaca, în care se deschid vezica urinară, ductele genitale și intestinul. Aceste formațiuni sînt despărțite între ele prin pereți perineali. La exterior cloaca este obturată de *membrana cloacală*. Epiblastul care mărginește aria clocală formează îngroșări: una mediană — *tuberculul genital* și altele laterale — *plicele* sau *mugurii genitali* (fig. 156).

Mai tîrziu, pintenul care desparte ductul genital de intestin coboară izolînd deschiderea intestinului de o cavitate rămasă comună, pentru deschiderea urinară și genitală; cloaca dispare și la perineu apar două orificii: unul care corespunde anusului și altul, al cavității rămase, sinusul uro-genital.

2. **Subetapa diferențierii unisexuale a O.G.E.** Din luna a III-a și pînă în luna a V-a se începe și se desăvîrșește evoluția acestui dispozitiv fie spre tipul masculin, fie spre cel feminin.

Diferențierea se face prin dezvoltări inegale ale pereților despărțitori.

— *Diferențierea spre O.G.E. masculine* (v. fig. 156): În acest caz tuberculul genital se alungește și treptat se transformă în organ penian. Pe fața lui inferioară se formează șanțul uretral în care se deschid vezica și canalul ejaculator. Mugurii genitali laterali participă la formarea organului penian și la închiderea șanțului penian, transformîndu-l în uretra penianã. Ea se deschide într-un orificiu care centrează glandul penian — *meatul urinar*, care în porțiunea sa proximală, imediat sub pubis, primește deschiderea canalului ejaculator. Astfel, la bărbat, ductele genitale nu se despart complet de cele urinare; ele au un traiect comun — uretra penianã, care este duct de vehiculare la exterior atît a urinei cît și a spermatozoizilor. La perineu, la bărbat, se deschide un singur orificiu — anusul.

Scanned with OKEN Scanner

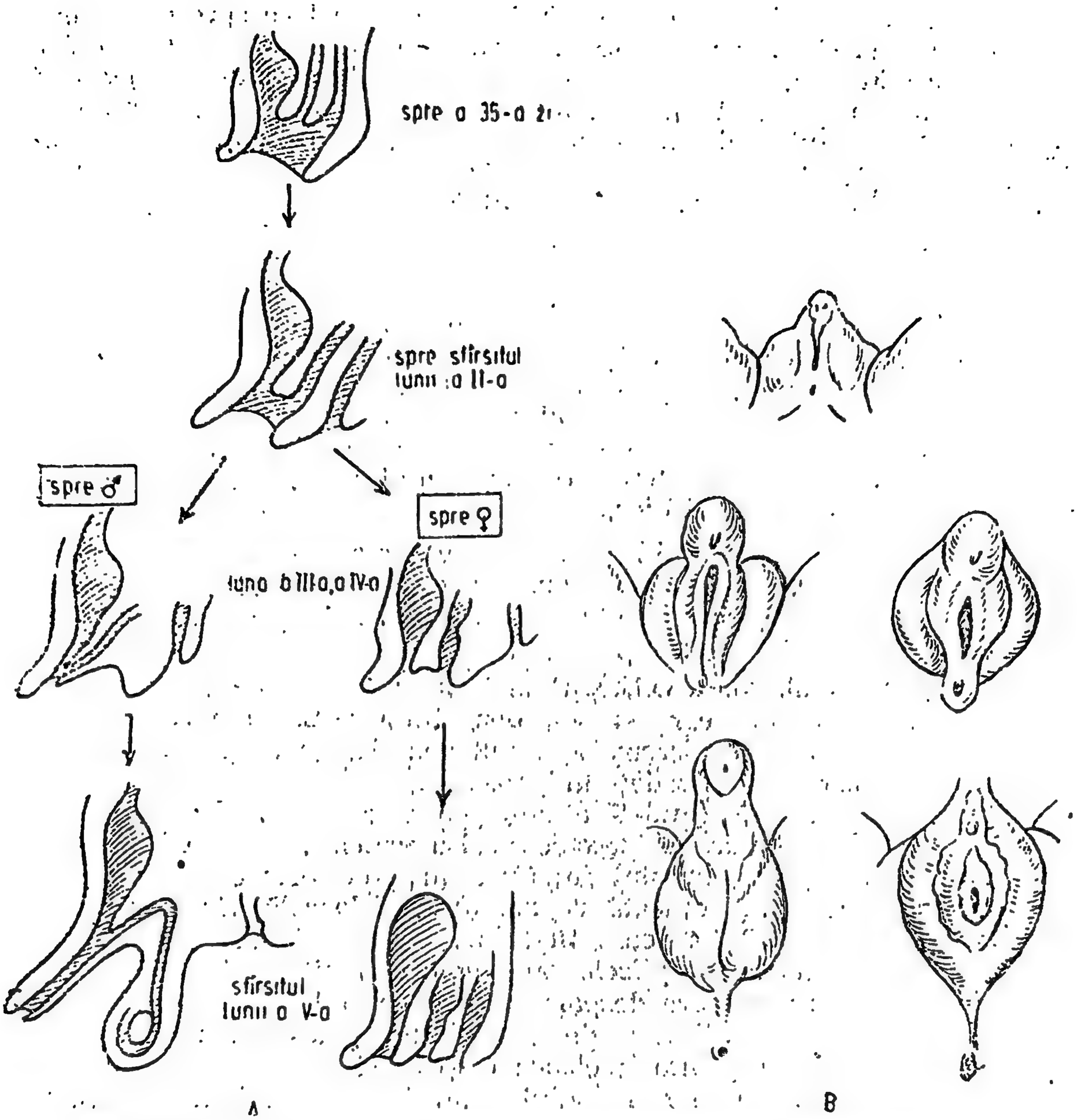


Fig. 156. Sexualizarea sinusului urogenital și a organelor genitale externe.

Din plicile genitale laterale se dezvoltă și cei doi saci scrotali sudați pe linia mediană — *rafeul scrotal.*

— *Diferențierea spre O.G.E. feminine.* Tuberculul genital rămîne nedezvoltat și formează *clitorisul.* Peretele care separă șanțul posterior al vezicii urinare și uretra se îngroașe și împinge vaginul posterior. Astfel, la perineu, la femeie se deschid trei orificii: meatul urinar, orificiul vaginal și anusul. Marginile șanțului uro-genital dau naștere *labiilor mici*, iar mugurii laterali *labiilor mari.*

La sfîrșitul lunii a V-a fetale se termină o nouă etapă de sexualizare, a IV-a, și se dobîndește un element nou de sexualizare unigenă, sexul O.G.E.

Ca și celelalte structuri sexuale și O.G.E., înainte de a deveni unigene, sînt ambigene.

Scanned with OKEN Scanner

O dată cu formarea O.G.E. se încheie formarea structurilor sexuale esențiale fecundației: gonadele, ductele de evacuare ale gameților și organele copulatorii.

Aceste elemente, deși atît de diferite la bărbat de cele de la femeie, provin din structuri comune, structuri care înainte de a fi sexual unigene sînt ambigene.

Dar sexualizarea nu s-a terminat. Mai urmează încă două etape deosebit de importante pentru *rostul* sexualizării, deoarece în aceste etape se hotărăște funcția acestui eșafodaj. Este etapa sexualizării neurocomportamentale și pubertale.

* * *

Etapa sexualizării neuro-comportamentale (N—C) • Funcția gonadei este comandată și reglată de către o anumită arie a hipotalamusului, pe care o denumim arbitrar *hipotalamusul gonadal.* Comanda hipotalamică se face prin RH-FSH/LH.

Modalitatea secreției de LH este însă diferită, în raport cu genul sexual: la bărbat ea este continuă, la femeie — pulsatilă, cu pusee de creștere care se succed într-o anumită ritmicitate.

• Comportamentul masculului este deosebit de cel al femeii. Deosebirile apar foarte de timpuriu — din prima copilărie — și se perfectează pe parcurs. Genul comportamental diferit este înnăscut și determinat de prelucrarea diferită (în sens masculin sau feminin) a centrilor nervoși ai motivației sexuale.

Sexualizarea neurocomportamentală la om are loc probabil cîndva între luna a V-a și VII-a și nu are traducere somatică. Modelul masculin sau feminin al secreției de LH se poate însă obiectiviza prin dozări hormonale, iar comportamentul prin teste psihologice speciale.

Etapa sexualizării puberale desăvîrșește procesul de sexualizare atît pe plan morfologic cît și — mai ales — pe plan funcțional.

— Pe plan morfologic nu se petrec fenomene sexualizante propriuzise. În schimb cresc și se maturizează structurile sexuale deja existente, iar unele elemente morfologice ale corpului, avînd alte funcții și nefiind legate direct de reproducere, dobîndesc particularități în funcție de genul sexual. Astfel, la băiat se dezvoltă pilozitatea facială, musculatura, umerii, se îngroașe vocea etc.; la fetiță se dezvoltă sînii, bazinul, paniculul adipos, apare menstruația etc.

— Pe plan funcțional pubertatea este plină de evenimente.

Gonadele își încep funcția atît ca organe gametogenetice, cît și ca organe endocrine cu rol principal și specific în sexualizare, dar și cu rol metabolic general (și firește nespecific). Fenomenele sînt diferite în funcție de genul gonadei; testicului produce spermatozoizi și prioritar hormoni masculinizanți; ovarul produce ovule și prioritar hormoni feminizanți.

De remarcat că fenomenele morfologice sexualizante ale pubertății se operează pe structuri cu ambiguitate sexuală, deoarece pot fi tot atît de bine masculinizate sau feminizate.

De asemenea sub aspect hormonogenetic gonadele, deși unisexuate, produc hormoni ambigeni, dar cu priorități pentru hormonii sexualizanți de același gen cu gonada care-i produce.

Scanned with OKEN Scanner

La pubertate se potențează și sistemul de corelație hipotalamo-hipofizo-gonadal, sistem prin care se va asigura funcționalitatea homeostazică a gonadei datorită cărein gonada își va menține constant funcția pe o perioadă de circa 40 de ani (de la pubertate pînă la climax).

Deoarece evenimentele puberale sînt deosebit de importante atît pentru aprecierea sexualizării normale, cît și pentru patologia sexualizării, ele vor fi tratate într-un capitol aparte consacrat exclusiv pubertății.

Pubertatea încheie procesul de sexualizare a organismului. Pe parcursul a șase etape organismul, din aproape în aproape, și-a definit sexualizarea unigenă, elementele sexuale formate de-a lungul etapelor fiind toate în consens unigen, ca masculine sau ca feminine (tabel 36). Sexualizarea normală nu cunoaște echivoc, deși inițial există ambiguitate sexuală.

Tabelul 36

Sexualizarea: modalități, etape, caracteristici

Etapa	Sexualizare	Modalitate		Date	
		Masculină	Feminină		
I	Genetică	XY	XX	O	Embrio-fetală
II	Gonadală	Testicul	Ovar	Între luna 1—3	
III	Ducte interne	Derivate Wolff: — Epididim — Deferent — Vezicule seminale — Canal ejaculator	Derivate Müller — Trompe — Uter — Vagin superior	Între luna 2—3	
IV	Organe genitale externe	— Penis — Orificiu comun uro-genital — Scrot	— Clitoris — Meat urinar — Vagin — Labii	Între luna 3—5	
V.	Neuro- comportament	— LH cu secreție bazală — Comportament masculin	— LH cu secreție bazală + picuri — Comportament feminin	Între luna 5—7	
VI	Pubertate	— Spermatogeneză — Emisiuni spermatice — Pilozitate facială — Vove joasă etc.	— Ovogeneză — Menstre — Sîni — Panicul adipes	Între 12—16 ani	Puberală

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea elementelor care pe parcursul procesului de sexualizare s-au definit ca unisexuate sînt ireversibile. Sexul genetic, gonadal, al organelor genitale interne şi externe, ca şi sexul neurocomportamental odată definite ca masculine sau feminine rămîn ca atare şi nu mai pot fi modificate. In schimb, elementele sexualizării puberale sînt versatile; sexualizate ele se pot desexualiza sau resexualiza după modelul celuilalt sex sau al ambelor sexe.

Involuţia sexualizării — climacteriu. Funcţia reproductivă a organismului este o funcţie temporară. Organismul o poate efectua de la 15—16 ani pînă la 50—55 de ani cînd, mai mult sau mai puţin brusc funcţia reproductivă încetează. Organele pe seama cărora ea putea fi efectuată — gonadele — îşi epuizează programul genetic: gametogeneza şi hormonogeneza se suspendă. Aceasta atrage după sine involuţia caracterelor sexuale dobîndite prin hormonii sexualizanţi. Fenomenul este complex. Organismul parcurge o perioadă critică de dezechilibru — climacteriu — care uneori, prin intensitatea tulburărilor, poate îmbrăca expresii clinice.

Pentru acest motiv etapa de climacteriu va constitui un capitol aparte.

FACTORII DETERMINANŢI AI SEXUALIZĂRII

Sexualizarea organismului necesită existenţa unor factori sexualizanţi şi a unor receptori specifici care să exprime efectul factorilor sexualizanţi.

Factorii sexualizanţi şi rolul lor. Sexualizarea organismului este programată genetic, program deţinut de către cromozomii de sex. Aceştia induc sexualizarea fie *direct* — prin efectul prezenţei lor corporale, fie *indirect* — prin hormonii sexualizanţi.

Cromozomii de sex şi rolul lor. Ştim că gonozomul X apare comun ambelor sexe dar, în compania gonozomului Y organismul se masculinizează; în absenţa gonozomului Y se feminizează. Aşadar, rolul gonozomilor X şi Y în sexualizare este diferit; descifrarea acestui rol este încă incomplet elucidată.

Rolul sexualizant al gonozomului Y. Un organism lipsit de gonozomi sau numai cu gonozomi Y este aviabil. Un organism cu complement gonozomial XY formează invariabil din progonadă un testicul normal.

Gonozomul Y apare deci ca orhigenetic, dar cu necesitate în prezenţa unui gonozom X.

În prezent se consideră că orhigeneza este indusă de un factor — antigenul H—Y (antigen de histocompatibilitate Y). La producerea acestui inductor concură mai mulţi factori:

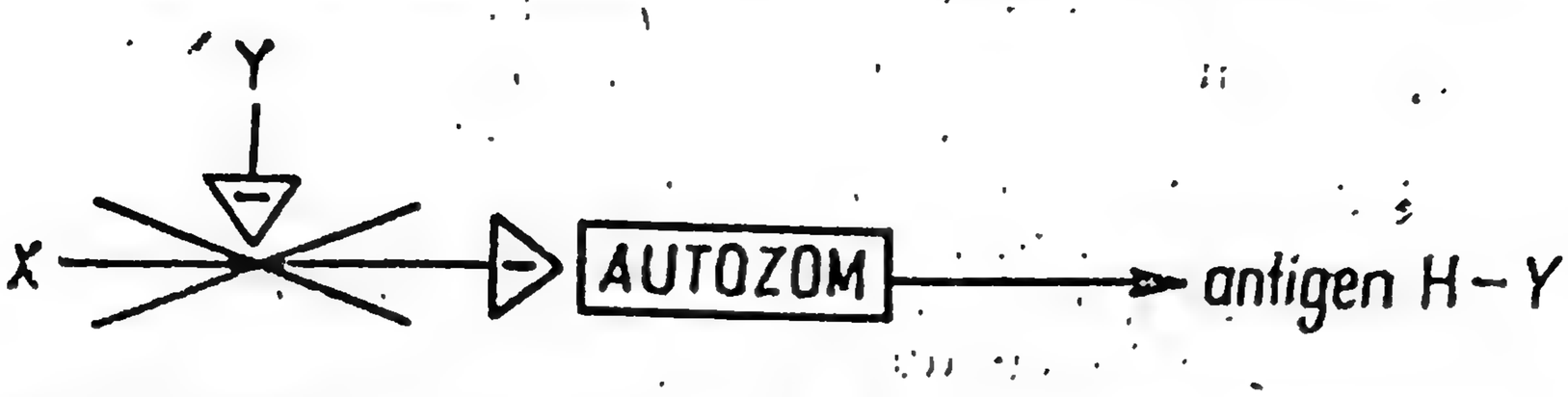
— o genă structurală autozomală care-l sintetizează;

— o genă represoare a acestei gene autozonale şi care este situată pe braţul scurt al gonozomului X;

Scanned with OKEN Scanner

— o genă represoare a genei represoare a gonozomului X și care se află pe brațul scurt al regiunii pericentrice a gonozomului Y. Așadar gonozomul X reprimă gena autozomală de formare a antigenului H—Y și antigenul nu se formează;

În prezența gonozomului Y efectul represor al gonozomului X este anulat și gena autozomală poate sintetiza antigen H—Y;



Locul de acțiune a antigenului H—Y, receptorul său, este progonada căreia îi direcționează dezvoltarea ca testicul. Este singurul său efect; în afara spațiului gonadal este inactiv.

Deoarece antigenul H—Y nu se formează decît în prezența gonozomului Y, acestuia i se atribuie rol orhigenetic. Este singurul rol atribuit gonozomului Y; în spațiul extragonadal rolul său este nul.

Rolul sexualizant al gonozomului X. — Un organism în a cărui complement gonozomial se află un singur gonozom X (45, X) este viabil; formează din progonadă ovar, dar acest ovar dispare foarte de timpuriu (în cursul dezvoltării embrio-fetale).

— Dacă complementul gonozomial este format din doi gonozomi X (46, XX) din progonadă se formează un ovar normal a cărui durată în timp este mult mai mare (de circa 50 de ani) și care își poate îndeplini funcțiile specifice.

De fapt doi gonozomi X sînt necesari numai pentru a asigura formarea unui ovar longeviv; unul din cei doi gonozomi dispare rapid după formarea sa (se transformă în cromatină sexuală).

Receptorul gonozomului X este progonada pe care o direcționează pentru a se forma ca ovar.

În afara efectului din spațiul gonadal gonozomul X are efect și în spațiul extragonadal: mediază efectul hormonilor masculinizanți. Sub acțiunea gonozomului X în celulele androgen-receptoare se formează proteinele citozolice și nucleare transportoare de androgeni. Fără acești transportori hormonii androgeni rămîn în afara celulelor receptoare și deci, deși există, sînt inactivi.

Așadar gonozomul X exercită un dublu rol:

— ovaroformator — în absența gonozomului Y;

— formator al transportorilor androgeni intracelulari.

El este deci un inductor sexualizant ambigen: feminizant — dar în absența gonozomului Y și masculinizant — dar în prezența testosteronei.

Scanned with OKEN Scanner

Gonozomul X prezent şi în formula gonozomială a femelei şi în cea a masculului reprezintă tipul de ambigenitate la nivelul determinanţilor cromozomali ai sexului:

$$\frac{X\,|\,X}{\varphi} \qquad \frac{X\,|\,Y}{\sigma}$$

Hormonii sexualizanţi şi rolul lor. Hormonii sexualizanţi sînt instrumente operaţionale ale cromozomilor de sex. Ei sînt sintetizaţi de către gonade — organe sexuale formate de gonozomi şi înzestrate tot de către ei cu bateria enzimatică datorită căreia pot forma hormoni sexoizi.

Ca factori operaţionali ai sexualizării hormonii sexualizanţi sînt: masculinizanţi — androgenii şi feminizanţi — estrogenii.

Sexul gonozomial reflectat în sexul gonadei se va reflecta şi asupra proprietăţilor sexualizante a hormonilor sintetizaţi de ea: gonada masculină prin hormonii săi masculinizează; cea feminină feminizează.

Specificitatea sexualizantă a gonadei este conferită însă nu de hormonii sintetizaţi, ci de cantitatea în care sînt sintetizaţi anumiţi hormoni.

Indiferent de sex gonadele au acelaşi model de hormonogeneză: folosesc aceiaşi precursori, formează aceiaşi produşi intermediari şi aceiaşi produşi finali — androgeni şi estrogeni. Sub acest aspect gonadele, indiferent de sexul lor morfologic, sînt ambigene. Dar testiculul sintetizează *prioritar* androgeni şi cantităţi neînsemnate de estrogeni, iar ovarul sintetizează *prioritar* estrogeni şi cantităţi foarte mici de androgeni; numai datorită acestor prevalenţe gonadele îşi dobîndesc specificitate sexualizantă în consens cu sexul lor morfologic şi cu al gonozomilor care le-a dat naştere.

Firește, prioritatea hormonogenetică este conferită tot de gonozomi, care deşi înzestrează gonadele cu aceiaşi baterie enzimatică, indiferent de sexul lor, o distribuie cantitativ diferit în raport cu sexul lor; în testicul domină enzimele androgen formatoare; în ovar cele estrogen formatoare.

Rolul hormonilor feminizanţi. Experimental (Jost) este dovedit că dacă unui embrion femel i se scot ovarele imediat după formarea lor, embrionul se dezvoltă şi formează un produs viabil cu organe genitale interne, organe genitale externe şi sexualizare neurocomportamentală feminină; sexualizarea puberală însă nu se produce.

In concluzie, ovarul embriofetal nu este necesar pentru ca sexualizarea embriofetală să se efectueze după model feminin. Ovarul nu se arată util decît la pubertate cînd, prin hormonii săi, efectuează sexualizarea puberală şi este de asemenea necesar pe tot timpul perioadei mature pentru a menţine sexualizarea hormonală.

Feminizarea embriofetală se presupune că este mediată de gonozomul X prezent şi activ în toate celulele organismului (fig. 157).

Rolul hormonilor masculinizanţi. Din datele experimentale (Jost) mai reiese că dacă unui embrion mascul i se îndepărtează testiculele imediat după formarea lor întreaga sexualizare embriofetală se face în sens feminin, iar sexualizarea puberală nu are loc.

Testiculul este deci necesar pentru a se opera masculinizarea structurilor sexuale din etapele postgonadale (fig. 158).

Scanned with OKEN Scanner

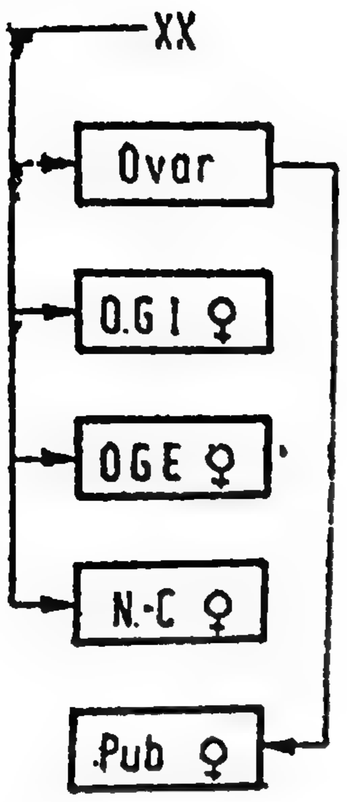


Fig. 157. Rolul gonozomilor XX și al ovarului în feminizarea organismului.

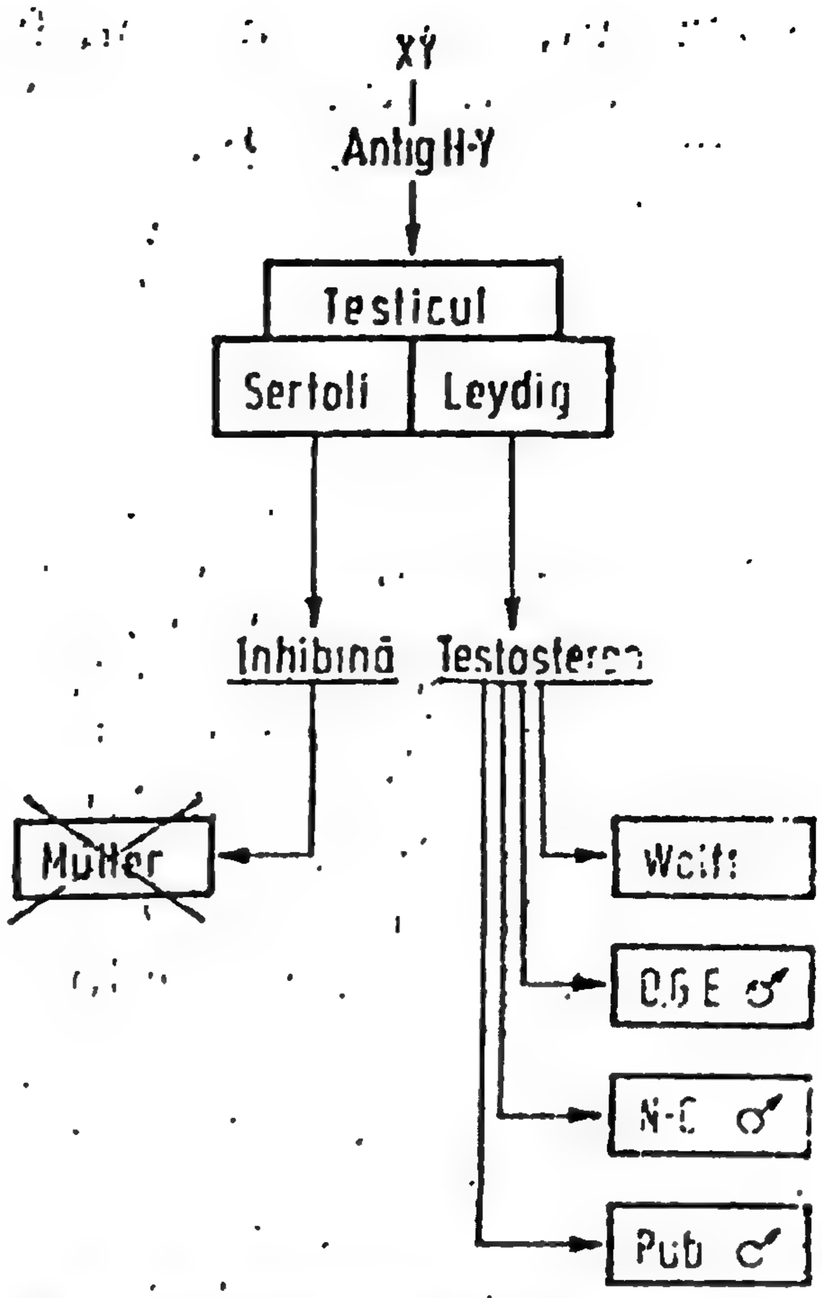


Fig. 158. Rolul gonozomilor XY și al testiculului în masculinizarea organismului.

Secreția de testosteron începe imediat după formarea testiculului embrionar — către luna a 2-a și crește pînă către sfîrșitul lunii a 5-a cînd dispare pentru a reapărea la pubertate. Secreția de testosteron coincide cu I-ul val (embrionar) și al II-lea val (puberal) de proliferare leydigiană și coincide de asemenea cu etapele de masculinizare.

— Ductul wolffian se dezvoltă și diferențiază structurile derivate din el numai în prezența testosteronului. Celulele ductului pinocitează testosteronul pe care testiculul embrionar îl excretă direct în lumenul său, posibil datorită legăturii directe dintre testicul și duct.

— Involuția ductului müllerian este determinată de o substanță — „inhibina", eliberată de către celulele Sertoli ale testiculului embrionar. Fiecare testicul operează numai masculinizarea ductelor omolaterale.

— Masculinizator O.G.E. este efectuată tot de către testosteronul embriofetal. Dar ajunsă la acest nivel — pe calea circulației generale — testosteronul, pentru a fi eficient, este transformat în dihidrotestosteron. Transformarea se face de către 5 α-reductază, enzimă cu care celulele elementelor care vor participa la formarea O.G.E. sînt înzestrate genetic;

— Masculinizarea neurocomportamentală se face tot de către testosteron așa după cum reiese din experiențele care au dovedit că dacă femelele (de șobolan, cîine etc.) primesc o doză de testosteron în primele zile de după naștere dobîndesc compartament masculin, iar ovarele lor devin polichistice și nefuncționale (efect al secreției continui de LH).

— Masculinizarea puberală se face în exclusivitate sub acțiunea testosteronului. Testosteronul determină creșterea în volum și lungime a penisului, creșterea și faldurarea scrotului, dezvoltarea pilozității cu topografie masculină, îngroșarea vocii etc.

Scanned with OKEN Scanner

In concluzie, rolul sexualizant al hormonilor este diferit:

— hormonii feminizanți controlează numai feminizarea puberală și postpuberală;

— hormonii masculinizanți sînt necesari pentru a opera întreaga sexualizare masculină postgonadală, în toate etapele ei și pentru a o menține după pubertate.

RECEPTORII SEXUALI

Receptorii sexuali sînt dispozitivele țintă sau grupările de celule (țesuturi, organe etc.) capabile să materializeze mesajul sexualizant purtat de factorii sexualizanți la nivelul lor.

Receptorii gonozomiali • Pentru gonozomul Y, respectiv pentru antigenul H—Y, receptorul specific, unic și exclusiv este progonada pe care o transformă în testicul.

• Pentru gonozomul X receptorul este progonada dar și toate celelalte celule ale organismului; la nivelul progonadei, în lipsa gonozomului Y, gonozomul X induce formarea ovarului; la nivelul celulelor induce formarea transportorilor intracelulari pentru hormonii androgeni.

Modul de acțiune al gonozomilor este încă necunoscut: este posibil ca la nivelul structurilor respective, nemediat — să explice atît efectul lor structuralizant morfogenetic cît și enzimogenetic.

Receptorii hormonilor sexoizi. a. **Funcțiile receptorului sexoid.** Celulele receptorilor pentru hormonii sexoizi sînt dispozitive care printr-o serie de funcțiuni fac posibilă exprimarea hormonilor sexoizi printr-un efect specific — efect sexual.

Aceste funcții ale receptorului sînt:

— de a *recunoaște* hormonul care-i este adresat și de a-i permite trecerea prin membrană — *„receptor membranal“* — în celulă;

— de a *fixa* hormonul pe o proteină — *„receptor citozolic“* care-i permite transportul spre nucleu;

— de a *traversa membrana nucleară* și a intra în nucleu datorită *„receptorului nuclear“;*

— de a se fixa prin intermediul unui *„receptor cromatinian“* pe un *anumit* segment de DNA. Acel segment de DNA este astfel derepresionat și comandă la nivelul ribozomilor sinteza unei *anumite* proteine. Această proteină (structurală sau enzimatică) reprezintă efectul materializat al informației purtate de acel hormon (fig. 159).

Gonada, hormonul pe care-l sintetizează și receptorul său sînt componenții unui sistem în care fiecare element este motivat de existența celuilalt. Sistemul este determinat genetic: genele de structură codifică conformația și condiționează configurația întregului ansamblu, iar genele reglatoare modulează sintezele.

b. **Particularitățile receptorilor sexoizi.** Receptorii pentru hormoni sexoizi au o serie de caracteristici care-i particularizează.

Specificitatea este particularitatea receptorului de a răspunde la unul sau mai mulți mesageri.

Se poate prezenta sub mai multe aspecte:

— exclusivă sau unigenă: receptorul nu răspunde decît la un singur sexoid. De exemplu, ductul wolffian și derivatele sale nu „înțeleg“ și nu traduc în concret decît mesajul testosteronului;

Scanned with OKEN Scanner

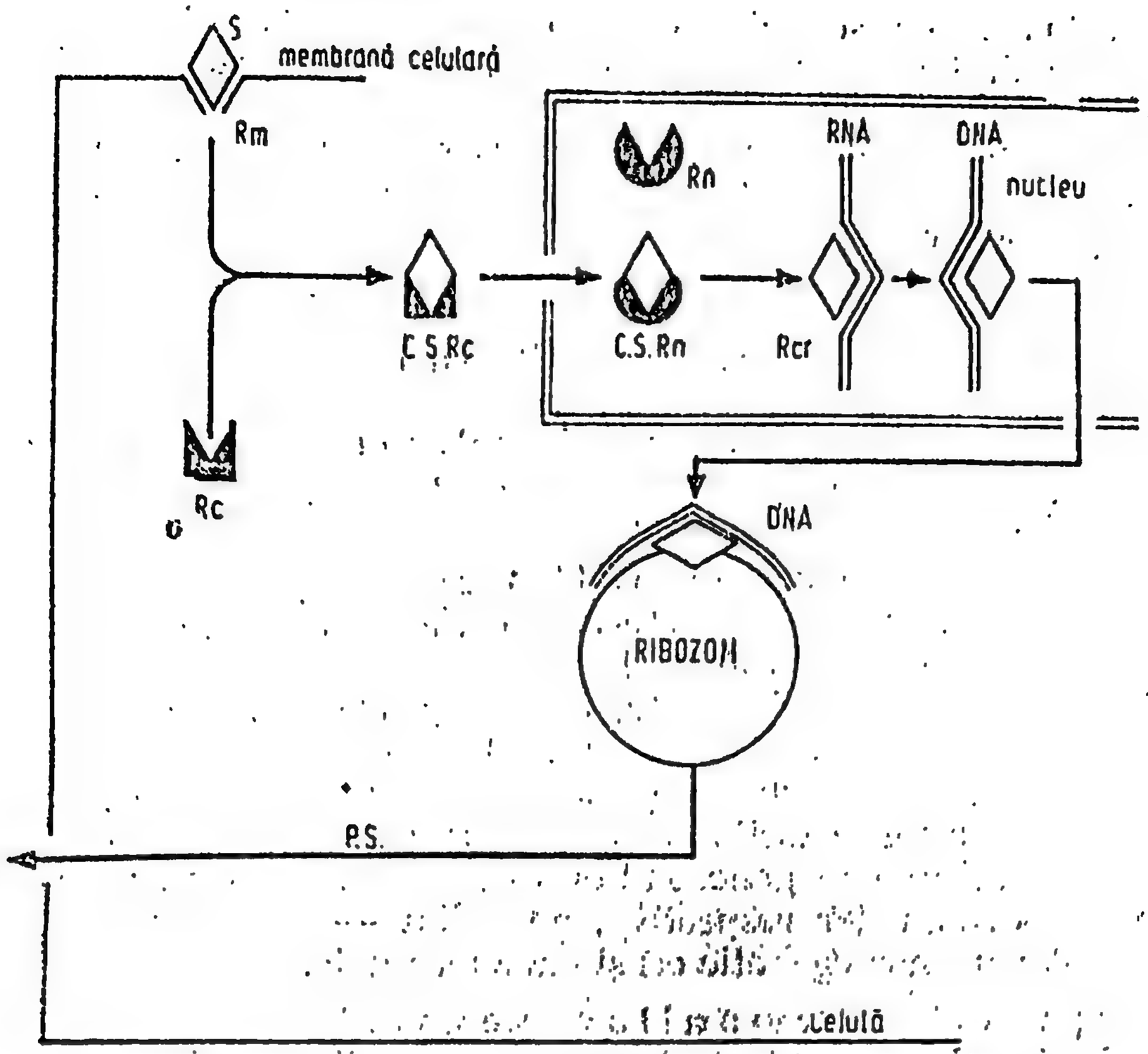


Fig. 159. Receptorul sexoid (reprezentare grafică).

— ambigenă: receptorul răspunde atît la hormoni masculinizanți cît și la hormoni feminizanți; de exemplu: hipotalamusul, glanda mamară etc.;

— relativă: receptorul sexoid răspunde și la informații purtate de agenți chimici cu formulă asemănătoare hormonului pentru care sînt specifici. De exemplu, receptorii piloși pentru androgeni „acceptă" și cyproteronul acetat care astfel, prin substituție, anulează efectul androgenilor;

— versatilă: receptorul își schimbă specificitatea. De exemplu, clitorisul și penisul în perioada organogenezei lor au ca mesager dihidrotestosteronul, iar mai tîrziu, la pubertate și după, testosteronul;

— multiplă: același receptor poate primi mai multe mesaje și poate răspunde diferit pentru fiecare din ele. De exemplu, glandele endometriale sînt receptive și pentru estrogeni și pentru progesteron; la mesajul estrogenilor proliferează, la cel al progesteronului devin secretorii.

Concentrația receptorilor este diferită și este în funcție de:

— organ: de exemplu receptorii pentru testosteronă sînt mai numeroși în derivatele ductului wolffian decît în glanda mamară;

— vîrstă: unii receptori își dobîndesc, alții își pierd receptivitatea în funcție de vîrstă. De exemplu, ductul wolffian este receptor pentru

Scanned with OKEN Scanner

androgeni numai între luna a 2-a şi a 3-a embrionară; pilozitatea din urechi sau nas devine receptivă pentru androgeni în jur de 40 de ani;

— înzestrarea genetică: densitatea receptorilor pentru sexoizi este diferită în funcţie de etnicitate, de individ şi chiar în economia organismului aceluiaşi individ. De exemplu, pilozitatea facială este dezvoltată la meridionali, dar lipseşte la eschimoşi; în cadrul aceluiaşi grup etnic, de exemplu, unii indivizi au pilozitate presternală, alţii nu; la acelaşi individ, la valori normale de androgeni, un receptor răspunde mai bine (de exemplu, pilozitatea), altul mai slab (de exemplu, laringele).

Răspunsul receptorilor este în funcţie de:

— calitatea sexualizantă a hormonului — unii sexoizi masculinizează (androgenii), alţii feminizează (estrogenii);

— cantitatea de hormon sexualizant. Fiecare receptor îşi are *pragul său de răspuns*. De exemplu, pilozitatea androgen-dependentă; pilozitatea pubelui răspunde la o anumită cantitate de androgeni, la o cantitate mai mare — pilozitatea feţii, la o cantitate şi mai mare — pilozitatea presternală etc.;

— capacitatea sexualizantă a hormonului. Hormonii aparţinînd aceluiaşi grup au forţă sexualizantă diferită; unii sînt cotaţi ca sexoizi „slabi", alţii „tari", „puternici" sau „forte". De exemplu, androstenedionul este un androgen „slab", testosteronul — „forte".

Tegumentele ca receptor „sexoid. Tegumentele îndeplinesc faţă de hormonii sexoizi un dublu rol: de dispozitiv de conversie şi de dispozitiv receptor.

Rolul de conversie al tegumentelor. Tegumentele sînt genetic înzestrate cu enzime capabile să prelucreze hormonii sexoizi: să-i activeze sau să-i inactiveze.

Rol de activare a sexoizilor. Sexoizi de tip „slab" sînt convertiţi în sexoizi „tari". De exemplu, Δ^4-androstenedionul şi Δ^5-androstenolonul sînt transformaţi în testosteron.

Testosteronul, la rîndul lui, pentru a putea fi folosit de unii receptori, este transformat „in situ" într-o formă activă — dihidrotestosteronul. Transformarea se face prin intermediul unei enzime 5 α-reductaza. Pentru aceste structuri testosteronul este un „prehormon" din care se formează adevăratul hormon, dihidrotestosteronul.

Prezenţa 5 α-reductazei la nivelul unor receptori — de exemplu a elementelor care alcătuiesc sinusul uro-genital şi perineul — este determinată genetic. În acest caz ea poate fi considerată „caracter sexual primar".

La nivelul celorlalţi receptori androgeni ea apare sub efectul testosteronului şi cantitativ este proporţionată cu testosteronul. Această 5 α-reductază fiind testosteron-dependentă poate fi considerată drept un „caracter sexual secundar".

Capacitatea tegumentelor de a reduce testosteronul este diferită: este foarte slabă pe tegumentele nesexuale (braţe, gambe, trunchi) şi foarte puternică la nivelul tegumentelor sexuale din zona perineală (prepuţ, scrot, labii, clitoris), pube şi axile.

Tegumentele, fiind înzestrate cu enzime de aromatizare, pot de asemenea să transforme compuşii androgeni de tipul Δ4-androstenedion şi testosteron în estrogeni.

Datorită proprietăţii lor de convertire tegumentele pot fi socotite ca adevărate surse de androgeni „puternici" şi de estrogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Rol de inactivare a sexoizilor. Tegumentele sînt capabile să transforme androgenii în metaboliți de eliminare. Astfel, DHA prin 3 α sau 3 β-oxidoreducție în 3 α sau 3 β-androstandiol.

Tegumentele ca dispozitiv receptor. Tegumentele prin glandele lor sebacee și foliculii piloși sînt receptori specifici pentru androgeni.

Glandele sebacee, exceptînd palmele și tălpile ele sînt răspîndite pe întreaga suprafață tegumentară. Sînt anexate foliculului pilos, dar sînt și independente (de exemplu, glandele peniene și cele din organele genitale femenine). Densitatea lor este invers proporțională cu a părului; sînt abundente la nivelul frunții, obrajilor, spate, piept.

Sub efectul androgenilor ele secretă în exces (seboree), dînd pielii aspect grăsos și miros particular.

Pilozitatea are o serie de particularități necesar a fi cunoscute pentru a putea aprecia efectul normal sau patologic al androgenilor.

Distribuție. Foliculii piloși sînt distribuiți pe întreaga suprafață tegumentară cu excepția palmelor, plantelor, pleoape, organ penian, clitoris.

Distribuția este aceeași la ambele sexe.

Densitatea este diferită în funcție de zonă. Pilozitatea cea mai densă este pe scalp; este densă pe zona facială, pube, linia albă, axială; este mai puțin densă pe antebrațe, gambe, piept; este rară și foarte rară pe abdomen, spate, fața internă a brațelor etc.

Densitatea foliculilor piloși este aceeași la ambele sexe.

Densitatea și distribuția foliculilor piloși este stabilită în perioada embriofetală, după care alți foliculi piloși nu se mai dezvoltă.

Creșterea părului: în dezvoltarea sa firul de păr parcurge mai multe faze: *anagenă* sau de creștere, *telegenă* sau de stagnare și *catagenă* sau de involuție, fază care se termină cu moartea firului de păr și căderea sa.

Lungimea firului de păr este proporțională cu durata fazei anagenă; viața sa variază în raport cu zona — părul scalpului trăiește între 2—5 ani, cel al genelor 3—5 luni.

Dezvoltarea firelor de păr este asincronă; în timp ce unele fire sînt în anagen, altele sînt în telegen sau catagen.

Densitatea și distribuția foliculilor piloși este stabilită genetic; creșterea și calitatea firului de păr sînt determinate de hormonii androgeni.

Foliculul pilos este receptor pentru testosteron pe care însă îl transformă prin intermediul 5 α-reductazei în dihidrotestosteron.

Fiecare din zonele cu pilozitate androgeno-dependentă are prag propriu de receptivitate. În consecință, pilozitatea lor se dezvoltă decalat și progresiv, pe măsură ce testosteronul atinge pragul respectiv de eficiență. Cel mai scăzut prag îl are pilozitatea strict pubiană — ea se dezvoltă încă de la începutul pubertății, la fel, la ambele sexe. În continuare, la bărbat prin testicul testosteronul crește progresiv, dînd posibilitatea și celorlalte zone să se acopere de păr (linia albă, față etc.).

Calitatea părului — grosimea, culoarea, forma, rezistența etc. este de asemenea influențată de androgeni. Ei activează mitozele bulbului pilos, pigmentarea și cheratinizarea părului. De aceea firul de păr prelucrat de androgeni este viguros, închis la culoare, creț, rezistent la rupere.

Efectul nespecific al sexoizilor. Rolul sexoizilor nu se limitează numai asupra receptorilor specifici. Pe structurile lipsite de astfel de receptori, hormonii sexuali au efecte metabolice generale intervenind, alături de alți factori, în metabolismul glucidic, protidic și lipidic.

Scanned with OKEN Scanner

Dar, deşi nespecifică, intervenţia lor dobîndişte, prin accentele pe care le impune, particularităţi care-i caracterizează. De pildă, sub influenţa testosteronului se dezvoltă masa muşchilor scheletici, iar clavicula continuă să crească şi după închiderea cartilajelor de osificare, lărgind cutia toracică, element caracteristic masculin. De asemenea, sub influenţa estrogenilor paniculul adipos se dezvoltă pe zone topografice predilecte: pube, fese, coapse etc.

INTEGRAREA FUNCŢIONALĂ A GONADEI

Gonada, este subordonată unor sisteme prin care, se asigură atît homeostazia funcţională cît şi integrarea în contextul funcţional al organismului.

Homeostazia funcţională a gonadei. Funcţiile gonadei sînt variabile: ea manifestă de exemplu, ritmicităţi cu caracter sezonier, lunar, bihebdomader, nictemeral etc.

Dar deşi variabile funcţiile sale se desfăşoară între anumite limite riguros păstrate. Această homeostazie este posibilă datorită unui mecanism complex, a unui sistem de funcţionalitate căreia gonada îi aparţine. Acest sistem are o serie de particularităţi:

— este format din mai multe dispozitive eşalonate într-o anumită ordine şi, avînd fiecare dispozitiv, o anumită funcţie;

— dispozitivele sînt legate între ele prin mesageri hormonali, diferiţi de la dispozitiv la dispozitiv;

— funcţional dispozitivele se subordonează reciproc: dispozitivul stimulator este controlat de efectul dispozitivului stimulat. Controlul se face prin legături de feedback, legături inverse sau de self-control. Din acest joc: stimulare → inhibiţie → stimulare, rezultă homeostazia funcţională a sistemului (fig. 160).

În economia acestui sistem circulă o singură informaţie, informaţia de funcţionalitate gonadală. Efectul acestei informaţii este exprimat sub forma gametogenezei şi a sexualizării hormonale a organismului.

Datorită interdependenţei funcţionale a dispozitivelor sistemul este „închis", dar prin dispozitivul hipotalamic-gonadostat — dispozitiv care iniţiază funcţionalitatea sistemului, el este „deschis", deoarece prin acest dispozitiv primeşte informaţii dinafara lui, informaţii pe care nu le mai poate influenţa.

Structura sistemului este următoarea (fig. 161):

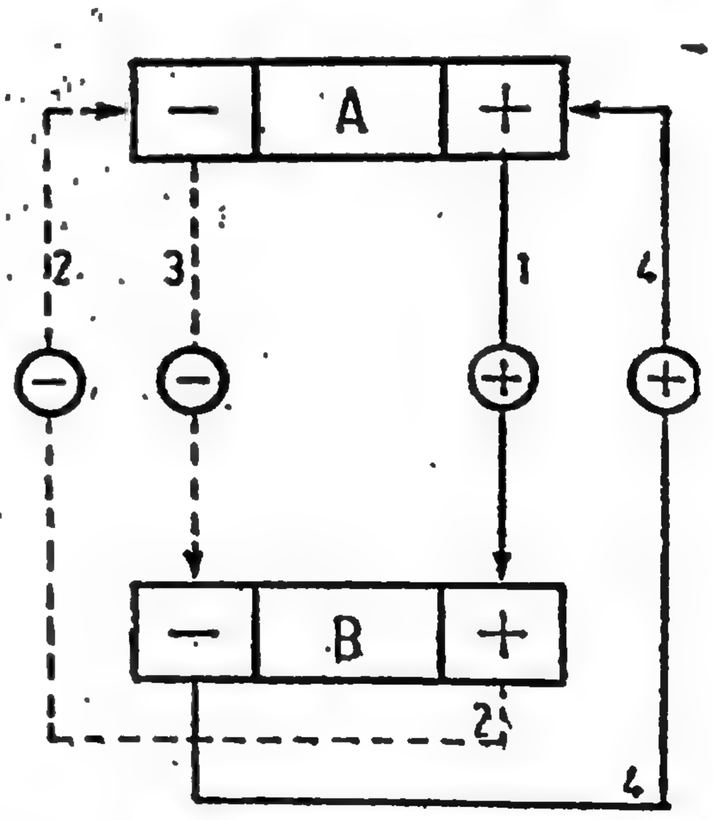


Fig. 160. Homeostazia funcţională a unui sistem cu self-control: *1* — dispozitivul *A* stimulează dispozitivul *B*; *2* — dacă efectul manifestat de dispozitivul *B* depăşeşte anumite limite, el inhibă dispozitivul *A*; *3* — dispozitivul *A* inhibat inhibă şi dispozitivul *B* şi efectul său scade; *4* — dacă efectul dispozitivului *B* scade sub anumite limite, efectul inhibitor asupra dispozitivului A se suspendă şi dispozitivul A din nou devine stimulator pentru dispozitivul B ş.a.m.d.

Hipotalamusul gonadal este primul dispozitiv al sistemului şi îndeplineşte mai multe funcţii:

— deţine, prin determinism genetic, informaţia de funcţionalitate gonadală;

— eliberează informaţia sub influenţa factorilor excitanţi sau inhibanţi care acţionează asupra sa;

Scanned with OKEN Scanner

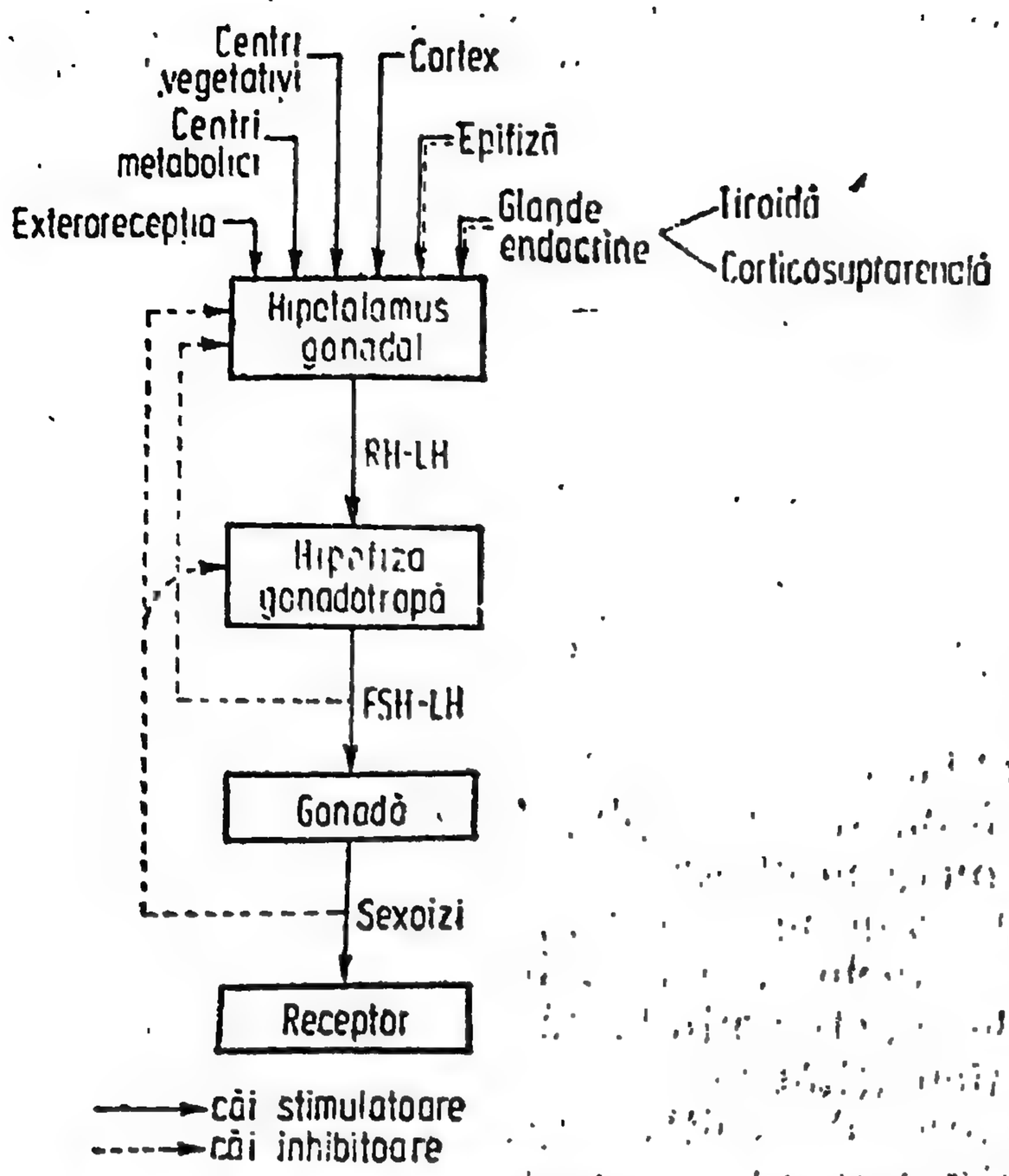


Fig. 161. Sistemul de funcționalitate gonadal.

— fixează informația pe un mesager RH—LH, neurohormon peptidic de producție proprie. Mesajul este secretat după modalități diferite — în funcție de gen sexual — în centrii diferiți:

• *constant* sau în secreție *bazală*, modalitate asemănătoare la ambele sexe. *Centrul „tonic"* al acestei secreții este situat în zona mediobazală a hipotalamusului (nucleul arcuat, nucleul ventromedian, eminența mediană);

• *pulsatil*, sub forma unor *descărcări* ciclice care se adaugă secreției bazale, modalitate specific feminină. Acest *centru „ciclic"* este situat în hipotalamusul anterior (cu precădere în aria optică).

RH—LH este devărsat în sistemul port hipotalamo-hipofizar și vehiculat pe această cale la hipofiză.

Hipofiza gonadotropă — mesajul purtat de RH—LH este recunoscut de anumite celule — Δ-bazofile — ale hipofizei anterioare (celulele G cu două tipuri: G_1 și G_2). Sub efectul RH—LH ele elaborează doi hormoni gonadotropi: FSH și LH. Ei sînt devărsați în circulația generală și poartă mai departe, la nivelul gonadei, mesajul adus pînă la hipofiză de RH—LH.

Hipofiza gonadotropă ar avea semnificația unei „stații de releu", interpusă pe traiectul informației pentru a o amplifica.

Gonada este dispozitivul care de la pubertate și pînă la climax asigură gametogeneza și hormonogeneza sexoizilor. Ambele funcții sînt determinate și controlate de hormonii gonadotropi hipofizari. Efectele lor asupra gonadei sînt asemănătoare indiferent de sexul gonadei; se deosebesc însă prin unele amănunte.

Gonada recunoaște și descifrează mesajul adus de gonadotropi. Informațiile gonadotropilor au asupra gonadei un dublu efect:

— determină maturizarea gameților prin care apoi este transmis în generații mesajul speciei;

— determină mutarea informației sexualizante pe alți mesageri — hormonii gonadici — care vor duce această intormație la nivelul receptorilor specifici.

Pentru funcția gametogenetică gonada apare ca organ terminal: primește informația și o materializează printr-un efect. Pentru funcția hormonogenetică gonada este însă un organ intermediar, de transmitere mai departe a informației sexualizante. Ea este însă *dispozitivul eficient* al sistemului, deoarece numai informația purtată de mesagerii săi poate fi exprimată în efect sexual.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul sexual este dispozitivul care materializează printr-un efect specific informaţia sexualizantă elaborată de hipotalamusul gonadal.

Receptorul sexual recunoaşte mesagerul purtător al informaţiei sexualizante — hormonul sexoid — şi prin sinteza unor proteine specifice — de structură sau enzimatice — plastifiază sexualizarea caracteristică.

Receptorul sexual este dispozitivul „terminus" al unei informaţii care elaborată de hipotalamus — hipotalamusul gonadal — parcurge mai multe dispozitive şi schimbă mai mulţi mesageri, doar ultimul dintre aceştia — hormonii sexuali — putînd fi recunoscuţi de dispozitivul efector.

Eşalonate în scară, funcţional, dispozitivele sistemului se influenţează. Axul hipotalamus gonadal → hipofiză gonadotropă → gonadă → receptor este axul stimulator al sistemului; homeostazia este realizată prin legături de feedback, legături prin care efectul fiecărui dispozitiv subordonat controlează funcţia dispozitivului supraordonat (v. fig. 161).

Datorită legăturilor de stimulare şi inhibiţie fiecare dispozitiv al sistemului informează şi este informat; informaţia plecată dintr-un loc ajunge în acelaşi loc. Sistemul este închis, în economia lui circulînd o anumită informaţie pentru prelucrarea căreia de altfel sistemul a fost creat.

Integrarea gonadei în organism. Hipotalamusul gonadal, pe lîngă rolul de a stimula şi controla funcţia gonadei, îl are şi pe acela de a integra gonada în contextul funcţional al întregului organism.

Pentru ca să elibereze informaţia gonadală pe care o deţine hipotalamusul gonadal trebuie să fie stimulat. Stimulii de funcţionalitate îi primeşte din afara sa, din formaţiile cu care este corelat: cortex cerebral, sistem limbic, centrii hipotalamici metabolici şi vegetativi, alţi centrii hipotalamici endocrini (tiroidian, corticosuprarenal, prolactinic) cu epifize etc. Fiecare din aceşti centri elaborează stimuli cu semnificaţii diferite.

Sistemul limbic, prin circuitul amigdalian, asigură reacţiile somatomotorii strict individuale legate de alimentaţie, apărare etc.; prin circuitul septal organizează pulsiunile sexuale şi comportamentul de reproducere. Aceste funcţiuni — unele individuale, altele gregare — sînt integrate de către sistemul limbic şi transmise hipotalamusului gonadal.

Din partea epifizei, prim melatonină, hormon secretat cu prevalenţă noaptea, hipotalamusul primeşte stimuli inhibitori; de asemenea din partea prolactinei şi a unor hormoni ai glandelor endocrine hipofizodependente;

Cu corticosuprarenale hipotalamusul gonadal are înrudiri genetice şi embrionare care se repercutează puternic în funcţionalitatea sa. Deşi sînt individualizate, sistemele îşi împrumută factori operaţionali: astfel, LH-ul stimulează şi reticulata corticosuprarenală, iar cortizolul inhibă şi hipotalamusul gonadal.

Interpus între sistemul nervos central şi glandele endocrine, hipotalamusul, prin particularităţile sale, este un dispozitiv intermediar capital: el transferă informaţiile (semnalele) nervoase pe mesageri hormonali, făcînd posibilă traducerea unui stimul nervos într-un efect endocrin. Mesagerii de transport ai informaţiilor nervoase sînt monoaminele (serotonina, dopamina, noradrenalina) elaborate de neuronii monoaminergici ai sistemului nervos. Aceşti mesageri sînt recunoscuţi de neuronii pepti-

Scanned with OKEN Scanner

dergici ai hipotalamusului, neuroni care transferă informaţia pe un alt mesager — releasing hormon — mesager peptidic de structură variată, capabil a fi recunoscut numai de dispozitivul reprezentat de hipofiză.

Stimulii recepţionaţi de hipotalamus îi produc variaţii funcţionale care, la rîndul lor, determină modulaţii în sistemul gonadal. Încadrate în limitele de funcţionalitate admise de sistem, aceste modulaţii sînt atenuate prin jocul legăturilor de feedback şi homeostazia funcţională a gonadei, este păstrată; dacă depăşesc limitele adaptative ale sistemului — funcţia gonadei este deteriorată.

Sistemul gonadal de-a lungul ontogeniei. *Perioada embrio-fetală.* Pînă către a 80-a zi a dezvoltării embrio-fetale gonada se află sub controlul gonadotrofinelor corionice (HGH).

FSH şi LH sînt detectate în hipofiza embrionară, prin dozare radioimunologic, din săptămîna a 10-a iar prin imunoforeză, LH-ul este detectat încă din săptămîna a 8-a.

RH—LH apare în nucleii hipotalamici către luna a 3-a.

Tot din această perioadă ar putea să existe şi controlul de feedback LH-testosteronă, FSH-inhibină.

In această perioadă are loc gonadogeneza urmată de o importantă activitate morfofuncţională a gonadei al cărei paroxism este atins către luna a 5-a — a 6-a, după care gonadele încep să involueze.

Perioada neonatală. Gonadotrofinele hipofizare (FSH şi LH) cresc progresiv pînă către luna a 3-a postnatală; apoi încep să scadă.

Testiculele conţin tubi seminiferi şi celule Leydig. Tubii seminiferi conţin numeroase spermatogonii şi celule Sertoli; ţesutul interstiţial este bogat în celule Leydig, iar secreţia de testosteronă, foarte scăzută la naştere (0,36 ng/ml), creşte pînă în luna a 3-a (2 ng/ml), apoi scade progresiv pînă către a 7-a — a 12-a lună postnatală.

Ovarele, la naştere conţin circa 2 milioane de foliculi primordiali structuralizaţi în jurul ovocitelor blocate în profaza diviziunii.

Perioada copilăriei. Secreţia de FSH şi LH este foarte scăzută.

Testiculele cresc foarte lent. Tubii seminiferi sînt fără lumen, formaţii din celule Sertoli şi foarte puţine spermatogonii. Celulele Leydig sînt absente. Testosteronul plasmatic este foarte scăzut ($0,12 \pm 0,02$ ng/ml).

În ovar, foliculii primordiali continuă să involueze, transformîndu-se în foliculi atrezici. La sfîrşitul perioadei infantile numărul foliculilor rămaşi în ovar este de 200.000—300.000.

Perioada puberală. Pubertatea este iniţial un fenomen hipotalamic şi constă dintr-o descărcare puternică de gonadotrofine. Sub efectul lor stimulator gonadele îşi definesc rapid maturizarea morfologică şi devin funcţionale atît ca organe gametogenetice cît şi ca organe hormonogenetice (fig. 162).

Receptorii sexuali încep să manifeste remanieri specifice.

Pubertatea semnifică intrarea în funcţie plenară a tuturor dispozitivelor implicate în sistemul de funcţionalitate gonadală şi perfectarea interrelaţiilor dintre dispozitive pe baza cărora se asigură homeostazia funcţională a sistemului.

Perioada matură. Performanţele atinse de sistem la sfîrşitul pubertăţii sînt menţinute în continuare pînă cître vîrsta de 50—55 de ani cînd ele încep să involueze.

Scanned with OKEN Scanner

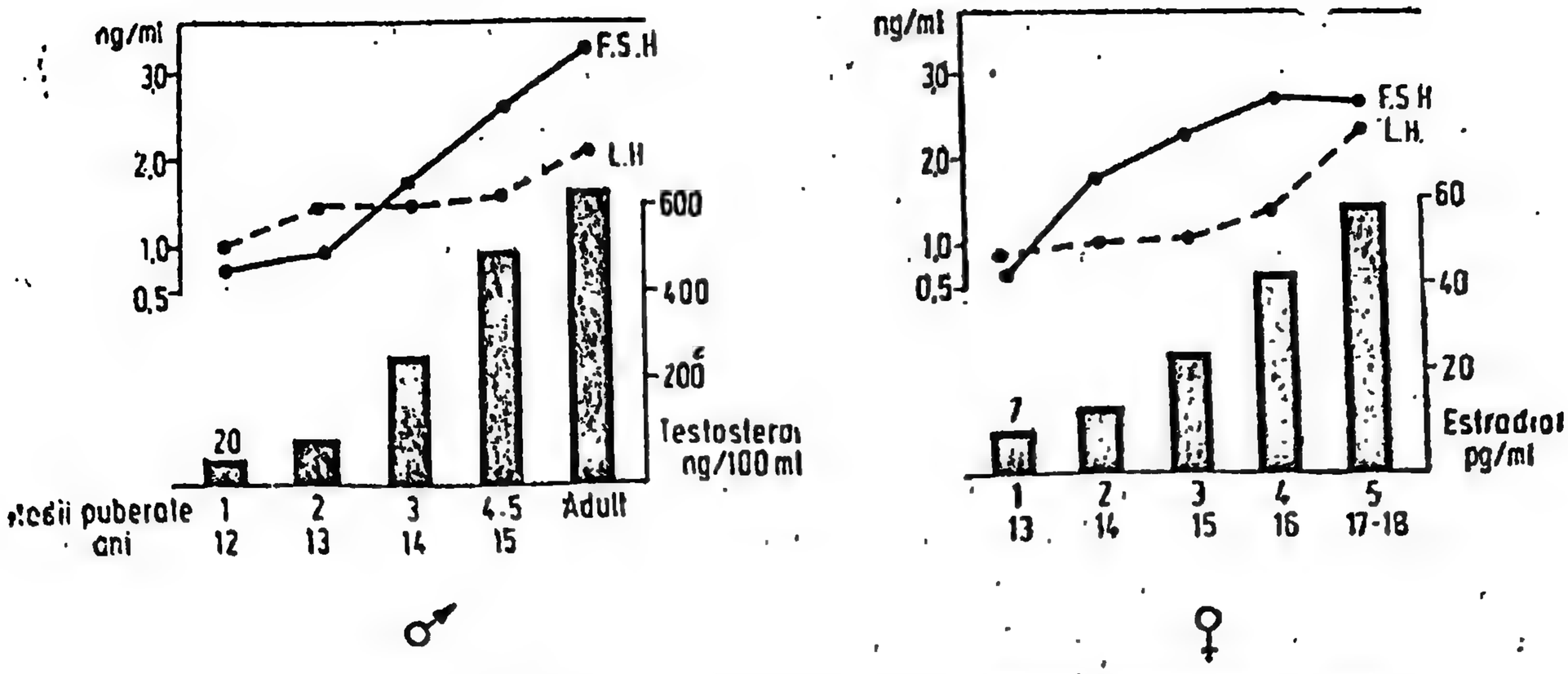


Fig. 162. Modificările hormonale în raport cu stadiile puberale și vîrsta.

Pe toată perioada matură, la bărbat funcționează numai „centrul tonic" oferind o secreție bazală de RH—LH"; la femeie, „centrul ciclic" adaugă secreției bazale de RH—LH flash-uri cu ritmicități selenare.

Gonadotrofinele hipofizare variază în raport cu stimulul hipotalamic: la bărbat FSH este între 2—10 mU.I./ml la fel și LH; la femeie FSH este între 2 și 20 mU.I./ml, iar LH între 5 și 100 mU.I./ml (firește în raport cu faza ciclului) (v. fig. 162).

Testiculele, ca și ovarele, sînt în plenitudinea funcțională; furnizează la fiecare ejaculat 3—5 ml spermă cu un conținut de circa 100 milioane spermatozoizi pe ml și o cantitate de testosteron care evaluat în plasmă este de 3—10 ng/ml (v. fig. 162, A).

Ovarele eliberează cîte un ovul matur lunar și o cantitate de estrogeni, variind între 50—400 pg/ml (valori în raport cu faza ciclului), iar progesterona între 2—18 ng/ml (valori în raport cu fazele ciclului) (v. fig. 162, B).

Sistemul de feedback între dispozitivele sistemului continuă să asigure homeostazia funcțională a întregului sistem.

Climacteriul este inițiat de hipotalamusul gonadal al cărui programare genetică a devenit scadentă. În consecință, ritmul de secreție a gonadotrofinelor hipofizare se alterează.

Gonadele și, în special ovarul, își termină rezerva de foliculi capabili de a se maturiza. Secreția hormonală a testiculelor scade brusc la jumătate, apoi continuă să diminue treptat; cea a ovarelor practic se anulează.

PUBERTATEA

GENERALITĂȚI

Pubertatea este etapa de dezvoltare a organismului interpusă între perioada copilăriei și cea adultă; este etapa transformărilor prin care copilul devine adult.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul pubertății se desăvîrșește norma de creștere și diferențiere a organismului: printr-un joc de accelerare-încetinire a creșterii osoase se stabilește statura; printr-o dominantă a factorilor anabolizanți se dezvoltă masa proteică, panicului adipos etc.; printr-o sexualizare activă se îndeplinește dezvoltarea sexuală.

Pubertatea rupe un echilibru — echilibrul copilăriei, pentru a transforma organismului infantil într-un organism cu alți parametrii morfologici și funcționali și cu un alt echilibru — organismul adult.

Interpusă între două perioade de echilibru pubertatea apare ca o stare critică, de dezechilibru.

„Planificarea pubertății" este făcută genetic și necesită simultaneitatea maturizării biologice a nivelurilor cointeresate: hipotalamohipofizar, gonadic și de receptor sexual.

Perioada de desfășurare a pubertății este cuprinsă între 11 și 16 ani, dar *data* și *viteza* de desfășurare a fenomenelor puberale sînt eminamente variabile.

Dacă programul pubertății este planificat genetic, orarul de desfășurare a acestui program este condiționat de factori mezologici. Temperatura mediului ambiant, starea de nutriție colectivă și individuală, nivelul de civilizație și cultură sînt factorii incriminați în explicarea diferențelor de orar ale pubertății existente între populații, colectivități și chiar indivizi. Firește, în ceea ce privește comportamentul individual un rol deosebit se atribuie predispozițiilor dobîndite genetic și stării sănătății. Pubertatea este mai precoce în zonele cu temperatură ridicată la colectivitățile cu standard de viață crescut, la populațiile mai bine hrănite etc.

Stadiile pubertății. Evenimentele prin care se manifestă pubertatea sînt numeroase și variate. Unele se desfășoară în sfera creșterii și maturizării osoase, altele în a sexualizării psiho-comportamentale etc. Dar deși sferele manifestărilor se întrepătrund, fenomenele se desfășoară cu anumită regularitate făcînd posibilă ordonarea lor în timp.

Evenimentele care se desfășoară între 10 și 18 ani, după conținutul lor, pot fi clasificate în: etapa prepuberală, etapa pubertății propriu-zise și etapa postpuberală.

Cea mai uzitată și completă clasificare este însă cea propusă de către Tanner.

Pe baza dezvoltării celor mai caracteristice elemente ale pubertății — firește diferite la băiat de cele de la fete — Tanner stabilește 5, și pentru unele elemente 6, grade ale pubertății.

Pentru băiat se iau în considerație dezvoltarea organelor genitale externe (testicule, scrot și penis) și dezvoltarea pilozității pubiene; pentru fată — dezvoltarea sînilor și de asemenea, pilozitatea pubiană.

BĂIAT

STADIU I: Prepuber: penisul, testicului și scrotul au aproximativ aceeași înfățișare și dimensiuni ca la copil.
— Pilozitate pubiană absentă.

STADIU II: — Scrotul și testiculele se măresc; mai puțin sau de loc penisul. Pielea scrotului se înroșește și-și schimbă textura.
— Puf ușor pigmentat și fire răzlețe în special la baza penisului.

STADIU III: — Alungire ușoară a penisului. Creștere în continuare a testiculelor și penisului.

Scanned with OKEN Scanner

— Pilozitatea întinsă către limita pubelui, cu fir de păr închis la culoare, viguros, ondulat.

STADIU IV: — Creştere în grosime a penisului şi dezvoltarea glandului.
— Testiculele şi scrotul sînt mari. Scrot pigmentat.
— Pilozitatea de tip adult, dar cu o arie de răspîndire mult mai mică.

STADIU V: — Organe genitale externe adulte.
— Pilozitate abundentă, acoperind pubele în triunghi.

STADIU VI: — Pilozitate întinsă pe linia albă sub formă de romb.

FATĂ

STADIU I: Prepuber: uşoară reliefare a areolei.
— Absenţa pilozităţii pubiene.

STADIU II: — Mugure mamar cu reliefare ceva mai pronunţată a areolei a cărui diametru se măreşte.
— Puf uşor pigmentat şi fire răzleţe dispuse de-a lungul labiilor.

STADIU III: — Lărgirea şi ridicarea ca un mic con a sînului; mamelon invaginat.
— Pilozitate întinsă spre linia orizontală a pubelui cu fir închis la culoare, gros, ondulat.

STADIU IV: — Creştere în continuare a conului mamar şi reliefarea mamelonului.
— Pilozitate de tip adult, dar cu arie mai mică.

STADIU V: — Sîn matur. Aspect de calotă sferică, mamelon evaginat, areolă şi mamelon hiperpigmentate.
— Dezvoltare cantitativă şi distribuţie a pilozităţii în triunghi ca la adult.

Mecanismul de declanşare a pubertăţii rămîne încă incomplet elucidat.

Este cert că pubertatea nu se poate produce decît dacă există simultaneitate de maturaţie biologică la nivel de hipotalamus, gonadă şi receptor sexoid.

Elementul declanşator al pubertăţii pare să fie hipotalamusul gonadal. El deţine, codifică genetic, informaţia sexualizării, planul şi modalitatea ei de realizare. Data intrării în funcţiune a hipotalamusului gonadal, ca şi factorul sau factorii care o determină, sînt ipotetici. Se incriminează:

— cronogeneticitatea: proprietatea unor determinanţi genetici de a deveni activi într-un moment determinat al ontogeniei;

— rolul androgenilor suprarenali asupra hipotalamusului: înainte cu 4—5 ani de a fi declanşată pubertatea are loc o creştere a androgenilor eliberaţi de corticosuprarenală — androgeni care ar determina maturizarea hipotalamusului gonadal. După unii aceşti androgeni la nivelul hipotalamusului ar fi convertiţi în estrogeni şi aceştia, ar fi factorul declanşator al activităţii hipotalamusului gonadal;

— rolul epifizei este argumentat de faptul că la multe specii ea reglementează activitatea reproductivă şi că la om, la pubertate, se produc o scădere a valorilor circulante ale melatoninei şi o creştere rapidă a gonadotrofinelor.

Maturitatea puberală a hipotalamusului gonadal se traduce printr-o creştere a RH-gonadotropi care antrenează o creştere a gonadotrofinelor hipofizare, condiţie esenţială a intrării în funcţiune a gonadelor.

Receptarea stimulului gonadotrop de către gonade necesită atingerea unui anumit nivel de maturitate din partea acestora; gonadele in-

Scanned with OKEN Scanner

fantile transplantate într-un organism adult nu se maturizează — din contră dobîndesc leziuni involutive.

Gonadele ajunse la vîrsta pubertății, receptive la stimulul gonadotrofic, încep biosinteza hormonală. Valorile hormonilor gonadici cresc progresiv și, atingînd pragul de feedback negativ, stabilesc mecanismul de autocontrol care va regla în continuare homeostazia funcțională a sistemului.

De remarcat însă că pe parcursul pubertății sensibilitatea hipotalamusului la retrocontrolul sexoizilor este mai mică.

O dată cu creșterea hormonilor gonadici, și datorită lor, cresc și proteinele citozolice transportoare de sexoizi fără de care transportul sexoizilor pe nucleu nu s-ar putea face și efectul lor specific nu s-ar materializa.

Deși pubertatea este un fenomen comun ambelor sexe și în principiu asemănător, ea diferă printr-o serie de amănunte. Deoarece elementele sexualizării puberale sînt un prețios marker clinic ele vor fi comentate diferit la băiat și la fată.

PUBERTATEA MASCULINĂ

Secreția gonadotrofinelor hipofizare (v. fig. 162):

Creșterea secreției de FSH începe în medie către vîrsta de 12 ani și continuă să crească pînă către 15 ani. LH-ul începe să crească de pe la 13 ani și crește continuu pînă către 17—18 ani. Nu există creștere a prolactinei, dar există un „pic" al secreției ei nocturne.

Secreția de steroizi sexuali (v. tabelul 37 și fig. 162):

Tabelul 37

Valorile plasmatice ale steroizilor sexuali (medii și extreme) (din Job și Pierson)

20 zile — 6 luni	Băieți			Fete		
	Testosteron ng/ml	Estradiol pg/ml	Estronă pg/ml	Testosteron ng/ml	Estradiol pg/ml	Estronă ng/ml
	2,47 (0,8—3,8)	8	9	0,08	13,5 (ND—32)	14,7 (ND—39)
P_1	0,12 (0,05—0,60)	7	12	0,12 (0,03—0,27)	7,5 (ND—15)	8,7 (ND—29)
P_2	0,65 (0,19—1,95)	10	16	0,24 (0,18—0,30)	16,7 (ND—39)	18,3 (7—38)
P_3	1,91 (0,82—4,0)	17	22	0,37 (0,19—0,75)	30 (11—51)	26,8 (16—44)
P_4	2,92 (1,1 —5,2)	21	33	0,37 (0,25—0,55)	56,8 (16—88)	50,2 (18—79)
P_5	4,72 (1,2 —8,0)	24	35	0,50 (0,12—0,99)	77,2 (16—21,5)	59,9 (9—125)

ND — nedecelabil.

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul începe să crească în jurul vîrstei de 12 ani și continuă să crească ajungînd în ultimul stadiu al pubertății la valori de circa 5 ori mai mari decît cele din primul stadiu.

Dihidrotestosteronul crește progresiv cu avansarea în pubertate; raportul dihidrotestosteron/testosteron scade însă, către sfîrșitul pubertății.

Estrogenii plasmatici cresc progresiv în timpul pubertății, creștere corelată cu cea a testosteronului plasmatic.

Androgenii suprarenali: creșterea lor o precede pe cea gonadică (adrenarca). Ei cresc progresiv de la 8 la 12 ani apoi mai rapid în timpul pubertății.

Organele genitale externe. Testiculele: creșterea de volum a testiculelor este primul semn al pubertății. Ea începe în jurul vîrstei de 12 ani, se continuă pînă către 17 ani, fiind mai rapidă în primii ani.

Creșterea de volum a testiculelor este consecința modificărilor morfologice survenite în testicul și, mai ales, cele care interesează, tubli seminiferi și celularitatea lor.

Tubii seminiferi se alungesc, cresc în diametru (150—280 μ), iar în centrul lor apare lumenul. La exteriorul lor se dezvoltă membrana proprie, iar în interior epiteliul apare format din celule Sertoli diferențiate și celule ale liniei germinale. Aceste celule la începutul pubertății sînt reprezentate prin spermatogonii și spermatocite. Spermatogeneza completă, cu formare de spermatozoizi maturi, are loc în jurul vîrstei de 15—16 ani (fig. 163).

Țesutul interstițial dintre tubi este format din țesut conjunctiv și celule Leydig. Celulele Leydig apar la pubertate, se înmulțesc și se dispun în insule formînd *glanda interstițială* sau *diastematică* a testiculului.

Penisul: dimensiunile penisului (lungime și grosime), începînd de la aproximativ 12 ani, cresc progresiv pe tot parcursul pubertății, dar variațiile individuale sînt extrem de mari. Prepuțul se pigmentează și glandul devine ușor decalotabil. Deschiderea unghiului peno-pubian este mică.

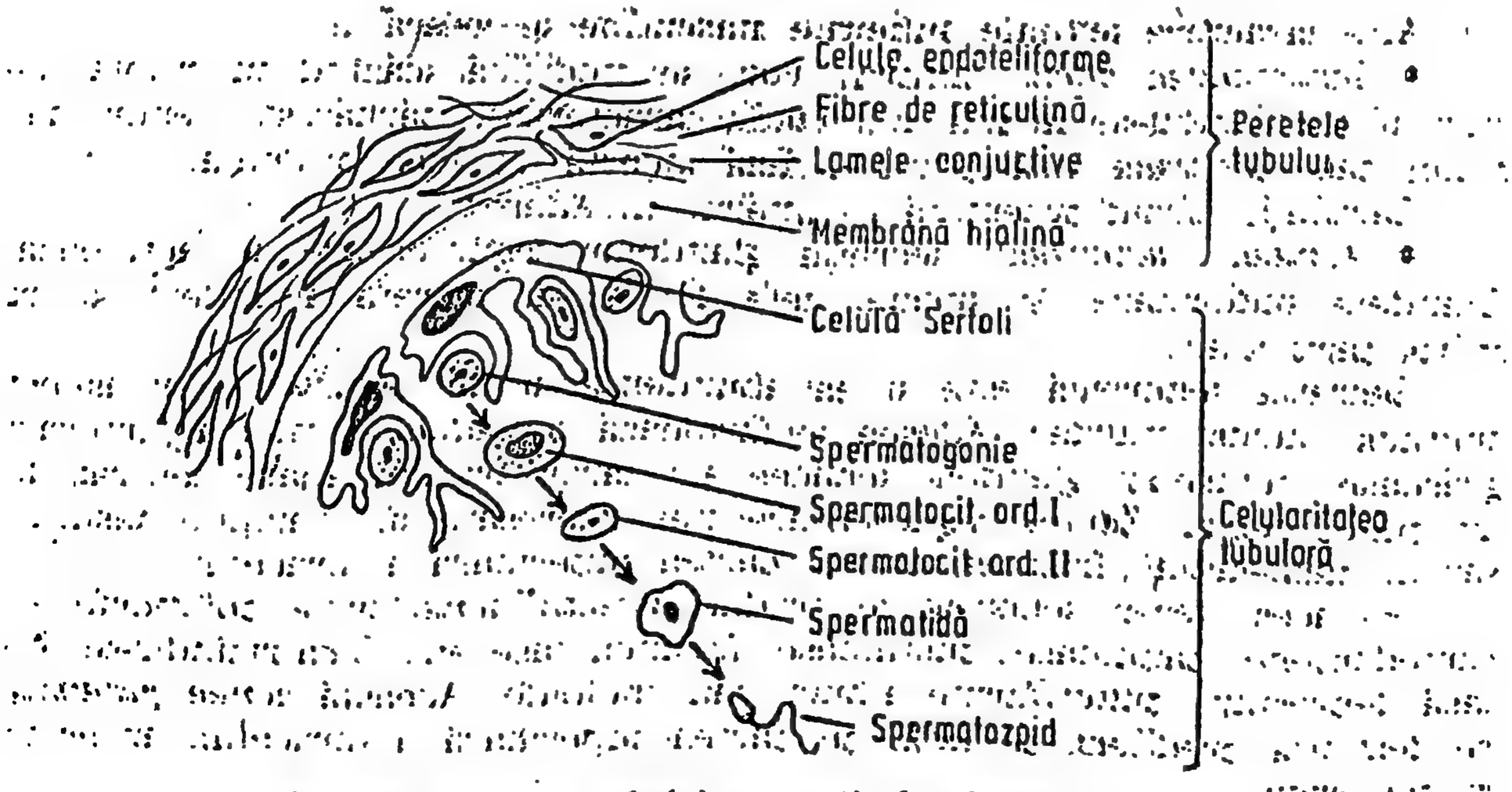


Fig. 163. Structura tubului seminatic la sfîrșitul pubertății.

Scanned with OKEN Scanner

• **Scrotul:** debutul creşterii sale se situează în jur de 13 ani. Creşte rapid, se faldurează prin cute longitudinale şi transversale şi se hiperpigmentează mai ales pe rafeu.

Reflexul cremasterian — de ridicare a testiculelor — este foarte viu şi deseori testiculele la cea mai mică excitaţie sînt trase în canalul inghinal (testicule „mobile" sau „în ascensor").

Reflexul dartosian este de asemenea alert şi strînge pungile scrotale lăsînd impresia că sînt mai mici decît în realitate.

Pilozitatea: • *Pilozitatea pubiană* începe să se dezvolte în jurul vîrstei de 13 ani şi, pentru a se perfecta, necesită circa 4—5 ani. La început are aspect de puf, apoi apar fire mai viguroase şi pigmentate, dar rare şi răzleţe. Aceste fire, a căror densitate şi areal cresc progresiv, ating marginea superioară a pubelui către 16 ani, margine pe care apoi o depăşesc extinzîndu-se spre ombilic şi uneori dincolo de el.

Pilozitatea pubiană e formată din fire groase, viguroase, creţe şi închise la culoare.

• *Pilozitatea axilară* începe să apară pe la aproximativ 14 ani şi are ritm de dezvoltare lent, dar progresiv.

• *Pilozitatea facială:* data debutului dezvoltării sale, ritmul, densitatea şi arealul sînt în funcţie de etnicitate şi, în cadrul etnicităţii, cu marcante variaţii individuale. De obicei, pilozitatea facială debutează pe buza superioară, apoi pe zona mentonieră şi se extinde submentonier şi mai tîrziu pe feţele externe ale obrajilor. Excepţional urcă pe pometii obrajilor.

• *Pilozitatea trunchiului* apare tîrziu, după consumarea pubertăţii şi este facultativă. Uneori se reduce la fire răzleţe pe zona presternală, dar poate fi densă şi extinsă pînă la zona mamară. Pilozitatea pe zona posterioară a spatelui este excepţională.

• *Pilozitatea membrelor* se prezintă cu mari variaţii individuale. În general este relativ bine dezvoltată pe faţa supero-internă a coapselor, gambe, antebraţe etc.

Firul de păr de pe aceste zone este scurt şi gros, rezistent la tracţiune, închis la culoare, reliefînd epidermul la locul de emergenţă şi dînd tegumentelor aspect brobonat caracteristic.

Alte caractere sexuale puberale masculine se referă la:

• *Schimbarea vocii:* timbrul vocii se modifică scăzînd cu cîteva tonuri şi stabilindu-se la una din vocile caracteristic bărbăteşti: tenor, bariton, bas. Se trece însă printr-o fază incertă de voce bitonală.

Cartilajul tiroid proemină — „mărul lui Adam".

• *Acneea, seboreea:* secreţia glandelor tegumentare se activează. Glandele sudoripare, în special cele din axilă, secretă abundent şi cu miros particular.

Secreţia seboreică este şi ea abundentă şi dă tegumentelor aspect onctuos, lucios, murdar. Adesea se formează *comedoane*, mici aglomerări grăsoase incluse în glandele sebacee ale căror orificiu apare centrat de un punct negru. Zonele tegumentare mai interesate sînt: aripile nasului, şanţul nazo-labial, fruntea, uneori partea superioară a toracelui.

Pe acest teren seboreic se produc *infecţii acneiforme* polimorfe — comedoniene, papuloase, pustuloase, furunculoase etc. Cicatrizîndu-se ele lasă depresiuni punctiforme alburii sau cheloide. Această *acnee juvenilă* se dezvoltă predilect pe faţă, pe partea superioară a toracelui, anterior şi posterior.

Scanned with OKEN Scanner

• *Scheletul:* diametrul biacromial devine mai mare decît cel bitrocanterian; de aceea toracele se dezvoltă mai mult. Din cauza bazinului îngust, pentru echilibru, genunchi, sînt în ușor genum valgus.

În general, oasele sînt puternice cu tuberculi și apofizele bine conturate, cu crestele de inserție reliefate din cauza mușchilor viguroși. Dentiția este puternică și caninii bine dezvoltați.

• *Musculatura* scheletică este bine dezvoltată, cu reliefuri acuzate, puternică.

• *Paniculul adipos* este slab reprezentat.

• *Prostata* se dezvoltă și devine palpabilă.

• *Prima ejaculare*, sub forma de poluție nocturnă, survine către 14—15 ani și, deși este un moment important, nu are pentru pubertate valoare definitorie.

• *Sînul:* la băiat, în timpul pubertății areola crește în diametru și mamelonul devine evaginat, dar rămîne mic. Atît areolele cît și mamelonul se hiperpigmentează. Relativ frecvent (10—30%), dar fără semnificație patologică, în timpul pubertății se poate dezvolta o ginecomastie pasageră care involuează spontan pînă la sfîrșitul pubertății. Poate fi uni- sau bilaterală, în acest ultim caz putînd fi simetrică sau asimetrică. Ca dimensiuni poate varia de la o formație lenticulară sub areolă și de dimensiunile areolei pînă la un volum capabil să reliefeze ușor zona mamară. În genere este insensibilă, dar poate fi și dureroasă la presiune.

Funcția testicului și integrarea lui. Pubertatea masculină este expresia intrării în funcțiune a testicului (fig. 164).

Hipotalamusul gonadal — gonadostat — este inițiatorul punerii în funcție a sistemului, dar și principalul său factor de control. Stimulii săi, recepționați de hipofiză, demarează secreția de gonadotrofine. Gonadotrofinele sînt factorii stimulatori ai testicului. Efectul lor asupra testicului puber este diferențial:

— LH-ul stimulează celulele Leydig morfologic și funcțional. Sub acțiunea sa are loc biosinteza sexoizilor orhitici;

— FSH-ul stimulează dezvoltarea tubilor seminiferi, maturizarea liniei spermatogenetice, activarea celulelor Sertoli.

Sub efectul FSH-ului celulele Sertoli sintetizează *inhibina*, enzime de aromatizare și proteine de transport pentru androgeni (ABP). Așadar, sub acțiunea gonadotrofinelor hipofizare, testicul puber secretă androgeni prin țesutul Leydig, inhibină prin țesutul Sertoli, estrogeni prin enzimele de conversie — aromatazele sintetizate de celulele Sertoli și desăvîrșește procesul de spermatogeneză.

Procesul de spermatogeneză este un fenomen complex. Printr-o serie de diviziuni mitotice și două diviziuni meiotice, dintr-o spermatogonie iau naștere 16 spertamozoizi (fig. 165). Diviziunea spermatogoniilor și a spermatocitelor de ord. II în spermatide și a acestora în spermatozoizi este controlată de

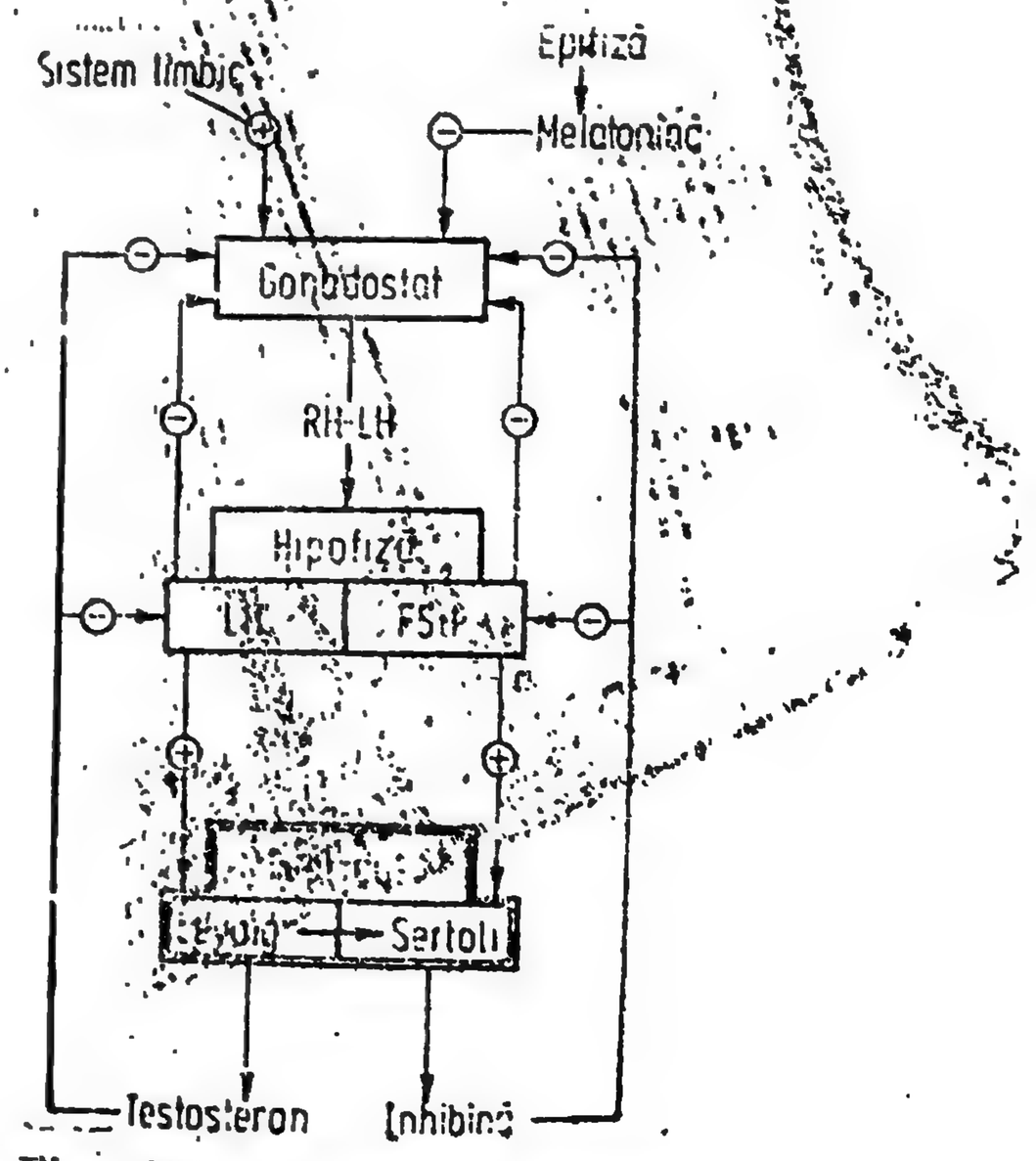


Fig. 164. Homeostazia funcției orhitice.

Scanned with OKEN Scanner

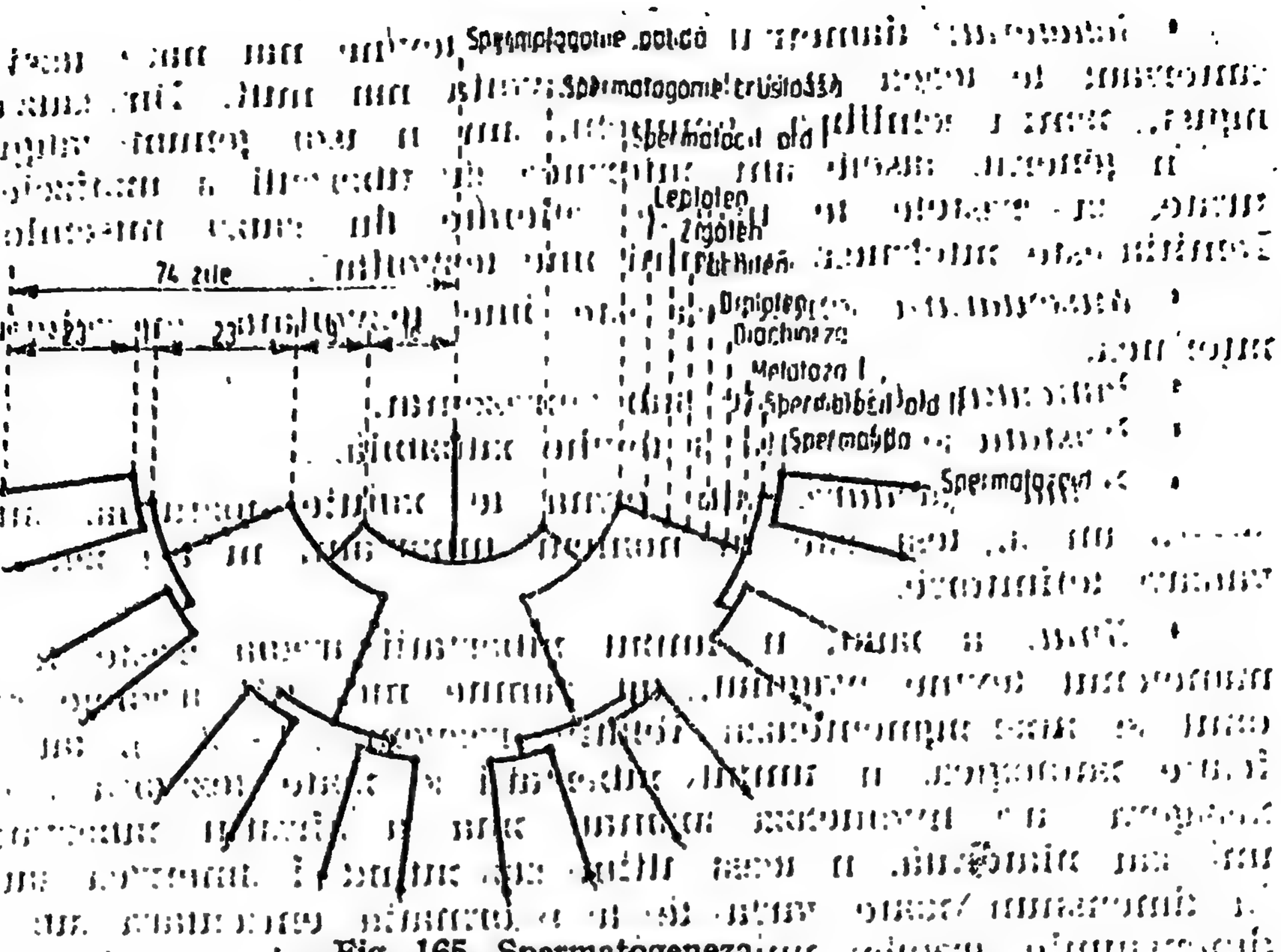


Fig. 165. Spermatogeneza.

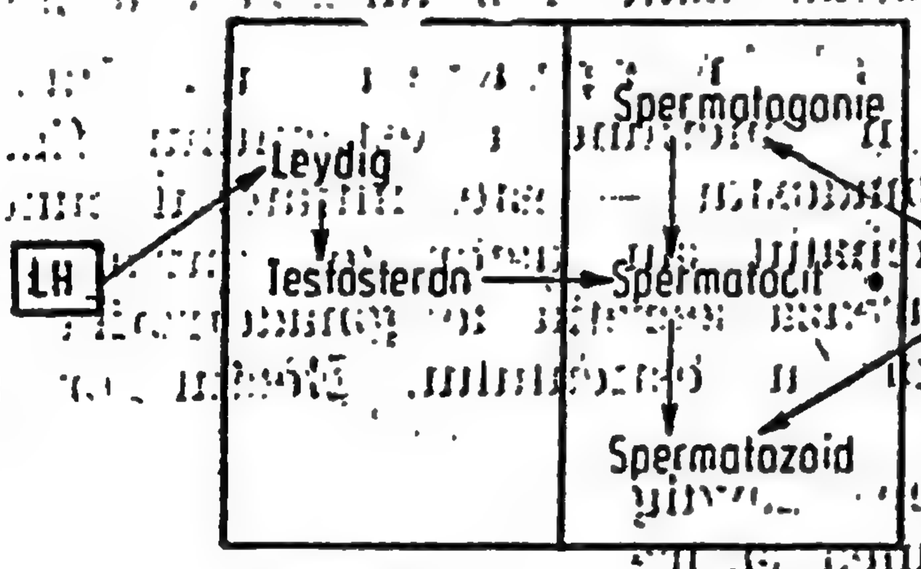


Fig. 166. Controlul spermatogenezei.

FSH; diviziunea spermatocitului de ord. I în spermatocit de ord. II este controlată de testosteron şi aceasta, la rîndul ei, de LH (fig. 166).

Homeostazia funcţiei orhitice (v. fig. 164): dacă releasinghormonilor gonadotropi şi gonadotrofinelor hipofizare le revin rolul de a stimula secreţiile orhitice, hormonilor orhitici le revin rolul de a controla prin legături-de-feedback informaţia stimulatorie.

Testosteronul inhibă mai ales secreţia de LH şi mai puţin secreţia de FSH. În schimb, revine inhibinei rolul de a modula secreţia de FSH.

Din jocul acestor corelaţii de stimulare-inhibiţie rezultă homeostazia funcţională a sistemului.

PUBERTATEA FEMININĂ

Secreţia gonadotrofinelor hipofizare (v. fig. 162): FSH-ul plasmatic la fetiţe începe să crească în jurul vîrstei de 11 ani şi atinge valoarea maximă în jurul vîrstei de 13 ani. LH-ul începe să crească ceva mai tîrziu.

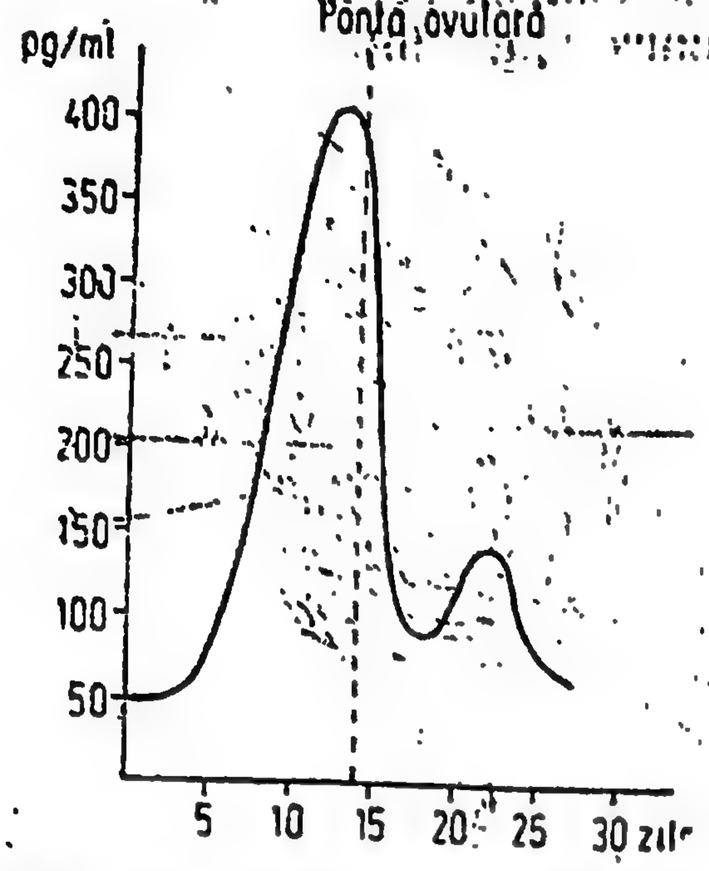


Fig. 167. Valorile estradiolului în circulație de-a lungul unui ciclu.

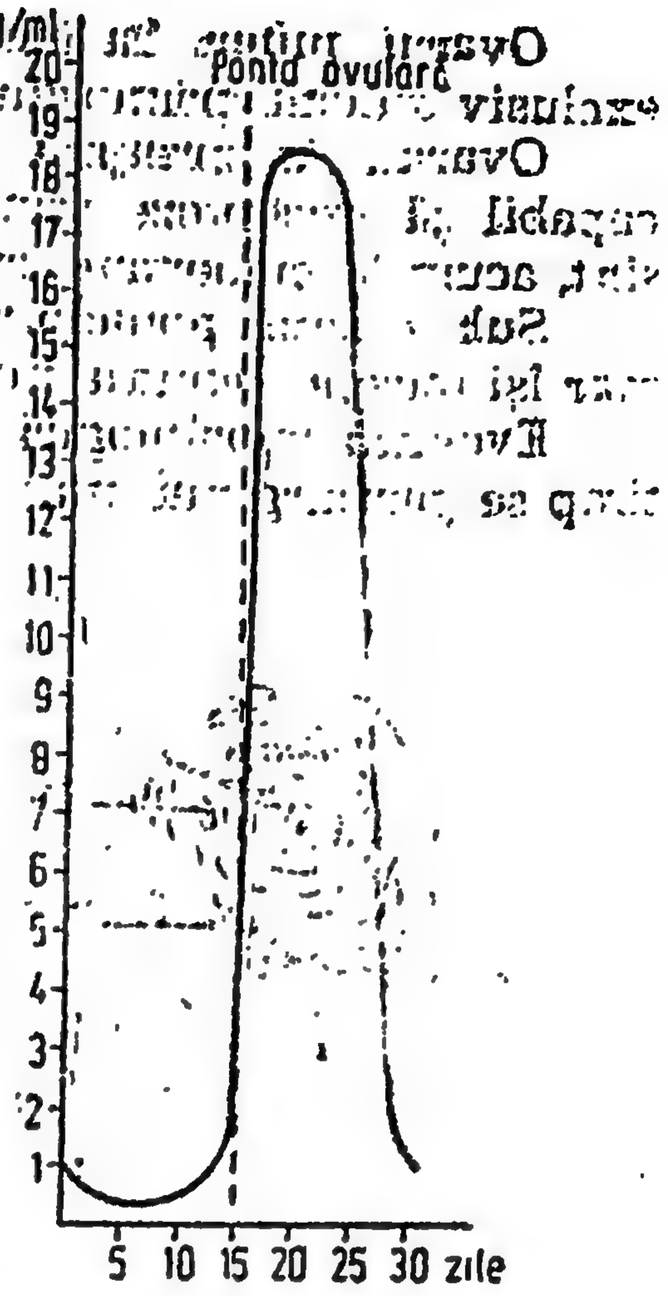


Fig. 168. Valorile progesteronului în circulație de-a lungul unui ciclu.

De la începutul pubertății și pînă la apariția primelor menstre secreția gonadotrofinelor este aproximativ continuă, cu mici oscilații aleatorii. După un timp variabil de la apariția menstrelor secreției de bază a gonadotrofinelor i se adaugă „pic"-urile de FSH și LH, vîrfuri de secreție survenite la jumătatea ciclului de evoluție al unui folicul.

Controlul secreției de gonadotrofine se face de către hipotalamus sub efectul modulator al hormonilor secretați de către folicul de-a lungul unui ciclu evolutiv.

Secreția de sexoizi ovarieni (v. tabelul 37 și fig. 162): Estrogenii cresc progresiv de la începutul pubertății și pînă la apariția menstrelor. Pînă la stabilizarea ritmicității menstrelor — perioada ciclurilor anovulatorii — secreția estrogenilor este haotică. După aceea descrie de-a lungul unui ciclu o curbă oscilatorie care se va repeta identic cu ocazia fiecărui ciclu (fig. 167).

Progesteronul se secretă în cantități insignifiante pînă la apariția menstrelor. Ca și pentru estrogeni secreția sa este haotică pe perioada ciclurilor anovulatorii. După stabilizarea ciclurilor progesteronul se secretă, ca și estrogenii, după o curbă caracteristică care se va repeta cu ocazia fiecărui ciclu (fig. 168). Spre deosebire de estrogeni care se secretă continuu (dar cu valori oscilante) de-a lungul întregului ciclu, progesteronul nu se secretă decît pe o perioadă limitată — de circa 14 zile — în a 2-a jumătate a ciclului. Secreția de progesteron este deci discontinuă. Intre activitatea hipotalamo-hipofizară pe linia secreției de gonadotropi și activitatea ovariană se stabilește o corelație funcțională cu valoare de circa 28 de zile — durata unui ciclu folicular — activitate care se va repeta ciclic, tot la 28 de zile, cu prilejul evoluției altor foliculi.

Scanned with OKEN Scanner

Ovarul puber. La începutul pubertăţii în corticala ovarului se găsesc exclusiv foliculi primordiali.

Ovarul, în preajma pubertăţii, ajuns la maturitate biologică, este capabil să recepteze stimulul gonadotrofinelor care şi ele, la rîndul lor sînt, acum la pubertate, crescute.

Sub efectul gonadotrofinelor a FSH-ului mai ales — un folicul primar îşi începe evoluţia morfologică şi funcţională.

Evoluţia morfologică a unui folicul durează circa 28 de zile în care timp se parcurg mai multe etape de maturizare (fig. 169):

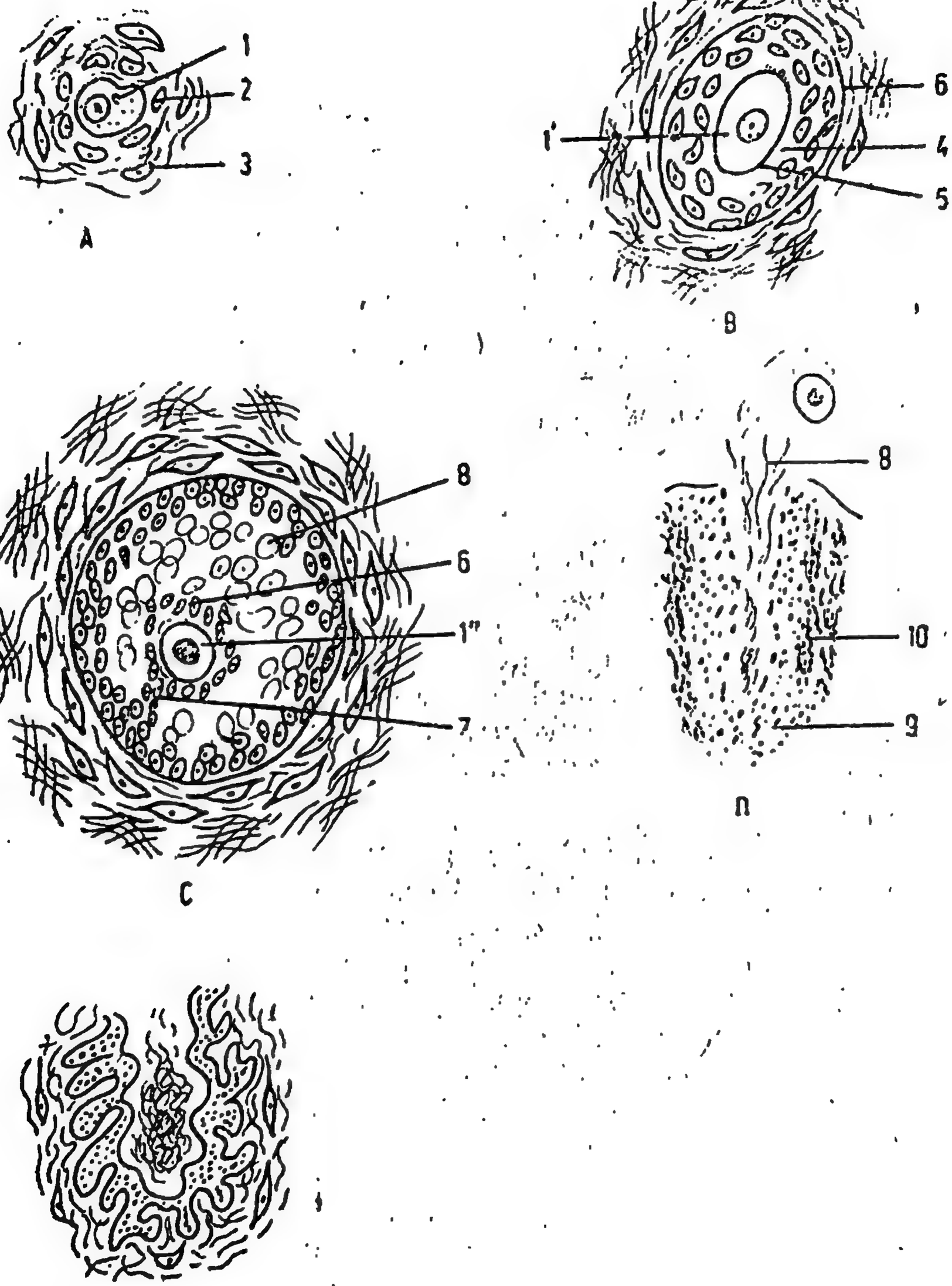


Fig. 169.

A — Folicul primordial; *B* — folicul în evoluţie; *C* — folicul De Graff (10—20 mm); *D,C* —corp galben: *1* — *1* — ovocit (48—70 u); *1'* — 100 μ; *1''* — 200 μ; *2* — celule granuloase; *3* — celule foliculare; *4* — membrana pellucida; *5* — membrana vitelină; *6* — membrana Slavlansky; *7* — lichid folicular; *8* — epiteliu folicular; *9* — teacă foliculară.

Scanned with OKEN Scanner

folicului primordial este o formaţie alcătuită dintr-un strat de celule granuloase aşezate în jurul unui ovocit de ord. I (rezultat din diviziunea ovogoniilor încă din perioada embrionară). Foliculul primordial evoluînd spre maturizare se transformă în folicul de creştere;

folicului în creştere este o formaţiune mai voluminoasă (de pînă la 10 mm) şi cu o structură mai complexă; celulele din jurul ovocitului devin cubice şi se înmulţesc, aşezîndu-se pe 2—4 rînduri, care formează în jurul ovocitului o adevărată teacă, de celule granuloase. La periferia acestei teci se formează o membrană din reticulină — membrana lui Slavianski. În afara ei ţesutul conjunctiv şi celulele foliculare se aşază concentric formînd teaca foliculară. Formaţia este penetrată de vase care ajung însă numai pînă la membrana lui Slavianski;

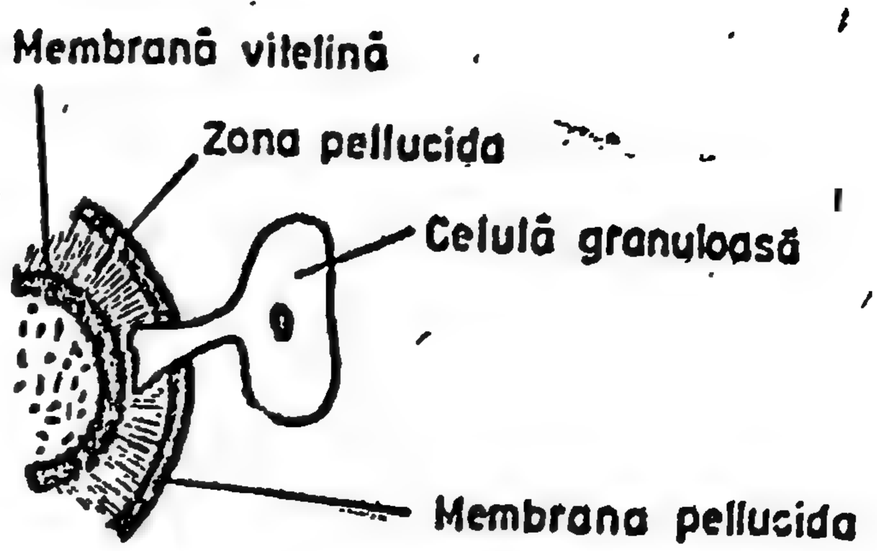


Fig. 170. Modul de hrănire a ovocitului.

folicului cavitar — sau De Graaf. Evoluînd mai departe în centrul foliculului apare o cavitate — cavitatea foliculară, umplută cu lichid; cavitatea creşte progresiv pînă către a 14-a zi. Ovocitul, înconjurat de celule granuloase — cumulus oopherus sau disc proliger — rămîne în cavitatea foliculară. În foliculii mai avansaţi celulele din vecinătatea ovocitului se dispun radiat — corona radiata —, iar în jurul ovocitului apare o membrană — membrana pellucida — prin care celulele granuloase trimit pseudopatie pînă la ovocit; este modul de hrănire a ovocitului (fig. 170).

Intreaga formaţie creşte, ovocitul ajunge pînă la 200 μ diametru, foliculul pînă la 20 mm, iar vasele străbat membrana lui Slavianski şi pătrund în granuloasă. În timpul maturizării foliculului ovocitul se pregăteşte pentru prima deviziune reducţională care îl transformă în ovocit de ord. II şi I-ul globul polar.

Foliculul ajuns în această etapă este la termenul evoluţiei sale, moment care este marcat de ruperea sa şi expulzarea ovocitului — ponta ovulară. Ovocitul este cules de trompă unde are loc ultima diviziune reducţională (şi eliminarea celui de al II-lea globul polar);

— *corpul galben.* După ruperea foliculului elementele sale structurale se remaniază; celulele granuloase proliferează şi se măresc luînd un aspect particular — *celule luteinice.* Întreaga teacă de celule luteale, după spargerea foliculului, se cutează. Celulele tecilor foliculare iau aspect epitelial şi se dispun în grămezi printre şanţurile cutelor. Se formează un nou organ — corpul galben. Începînd din a 9-a zi de la ovulaţie, dacă nu are loc fecundaţia, corpul galben începe să involueze, terminînd prin a se hialiniza complet — corpus albicans.

De la începutul evoluţiei unui folicul primordial şi pînă la sfîrşitul corpului galben trec 28±2 de zile; este durata de evoluţie a unui folicul şi constituie *ciclul folicular.* Morfologic acest ciclu este împărţit în două jumătăţi distincte: în primele 14 zile are loc maturizarea foliculului — este *faza foliculară,* în următoarele 14 zile au loc formarea şi evoluţia corpului galben — *este faza luteală.* Fazele sînt separate de ponta ovulară.

Evoluţia morfologică a foliculului este însoţită de evoluţia secreţiei sexoizilor ovarieni (v. fig. 167 şi 168).

Scanned with OKEN Scanner

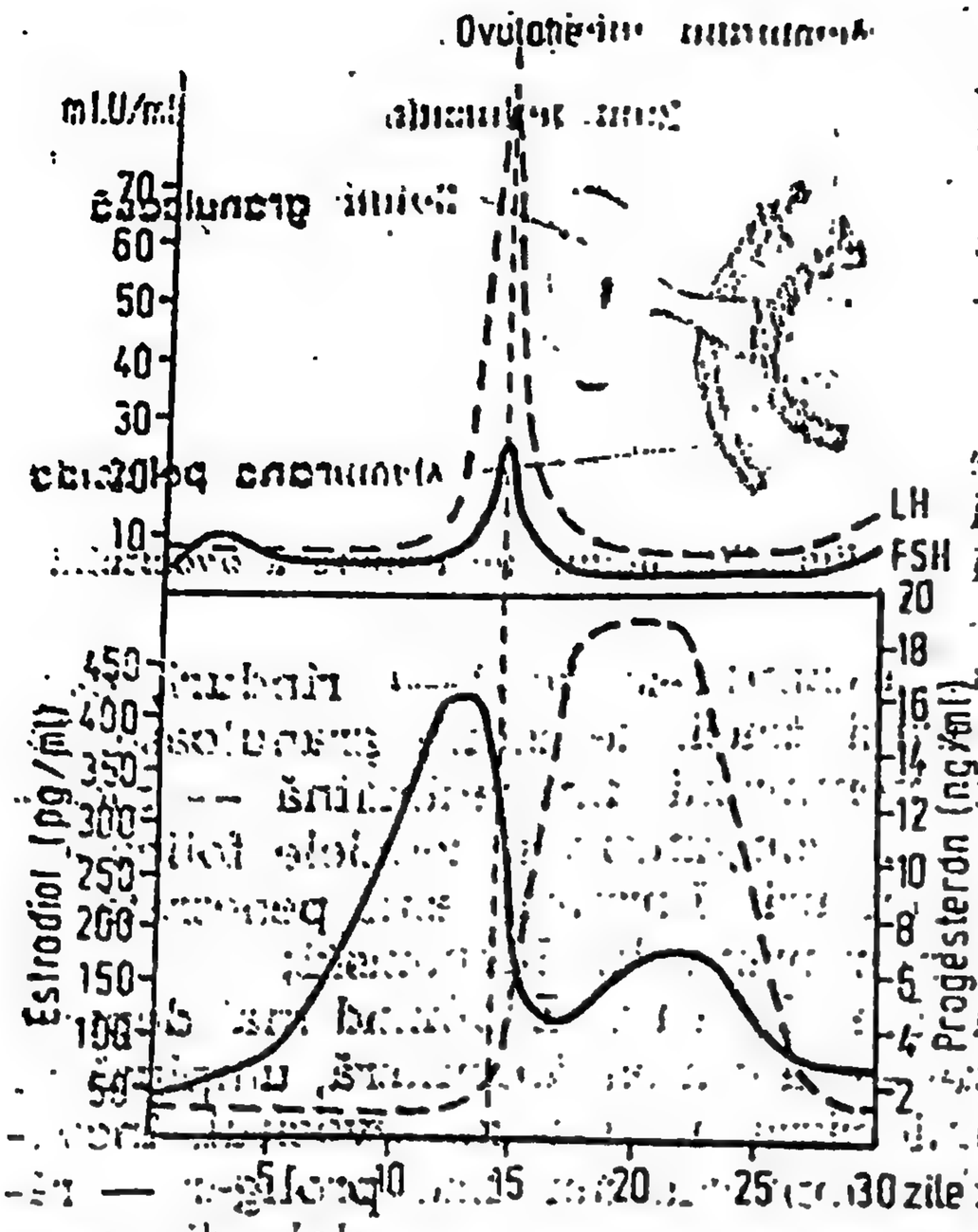


Fig. 171. Variațiile de LH, FSH, estradiol și progesteron în circulația periferică d-a lungul unui ciclu.

În faza de maturizare a foliculului din a 5-a zi a evoluției acestuia și pînă cu puțin înainte de a se produce spargerea sa estrogenii cresc progresiv de la 50 pg/ml pînă la 400 ng/ml. Acest vîrf este atins cam cu 36 ore înainte de a se produce ponta ovulară. După acest eveniment are loc o prăbușire a valorii estrogenilor circulanți; apoi, din a 20-a zi secreția lor crește pînă către a 25-a zi cînd ating din nou un vîrf maxim, dar mult mai modest ca cel din a 14-a zi; apoi scad progresiv pînă la involuția totală a corpului galben.

În faza de evoluție a corpului galben (v. fig. 168), secreției de estrogeni i se adaugă și secreția de progesteron. În primele 14 zile de evoluție a foliculului valorile progesteronului sînt sub 1 ng/ml; din a 14-a zi ea crește masiv și brusc, pînă la 20 ng/ml; valoare pe care o menține pînă către a 24-a zi, cînd începe să scadă, scădere bruscă care în a 28-a zi ajunge sub 1 ng/ml. Așadar, secreția hormonilor ovarieni pe parcursul unui ciclu folicular are și ea două faze distincte: în primele 14 zile se secretă exclusiv estrogeni — este faza *estrogenică* a ciclului, iar în următoarele 14 zile se secretă și estrogeni și progesteron — este faza *estrogen-progesteronică* (fig. 171).

Cele două faze hormonale se corelează perfect cu fazele evoluției morfologice ale foliculului; estrogenii sînt sintetizați de către celulele foliculare și sînt proporționali cu cantitatea acestor celule; progesteronul este sintetizată numai de către celulele luteale ale corpului galben.

Între hormonii secretați de ovar și hipotalamus — hipofiză gonadotropă există relații de feedback negativ și pozitiv (v. fig. 171). Estrogenii inhibă FSH proporțional cu cantitatea, fapt pentru care curba secreției de FSH de-a lungul ciclului ia aspect caracteristic, cu un vîrf de secreție crescută suprapus pe căderea estrogenilor după ponță.

Pentru „centrul ciclic" al secreției de LH estrogenii atingînd o anumită valoare au efect de feedback pozitiv; această valoare este atinsă cu circa 36 de ore înainte de ovulație și determină descărcarea bruscă și masivă a LH-ului (vîrful medio-ciclic de LH). Această descărcare de LH este necesară pentru a se produce ovulația și pentru a se forma și dezvolta corpul galben. Secreția de estrogeni și de progesteron din a 2-a jumătate a ciclului inhibă gonadotrofinele hipofizare, valoarea lor scăzînd pe măsură ce ne apropiem de sfîrșitul ciclului. Către sfîrșitul ciclului scăderea masivă a gonadotrofinelor, factor trofic și funcțional al foliculului, determină involuția foliculului și scăderea secreției sale de estrogeni și progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar sfîrşitul ciclului evolutiv al foliculului ovarian se caracterizează prin: involuţia corpului galben, prebuşirea secreţiilor de gonadotrofine hipofizare.

Imediat însă după prăbuşirea secreţiei de estrogeni şi progesteron cuplul hipotalamo-hipofizar gonadic scapă de sub inhibiţie şi se reia secreţia de FSH.

De la pubertate, din momentul primei menstre, pînă la climacterium aceste cicluri care durează 28 de zile se vor repeta cu regularitate fiind întrerupte doar de sarcină.

Din momentul în care se demarează dezvoltarea foliculilor organismul femel va fi supus efectului hormonilor ovarieni. Un prim rezultat al lor este menstruaţia.

Menstruaţia este expresia transformărilor pe care hormonii ovarieni le produc la nivelul unui receptor-uterul. Aceste modificări uterine au drept obiectiv găzduirea oului fecundat. Dacă fecundaţia nu se produce, întreg eşafodajul uterin edificat în acest scop devine inutil, este distrus şi eliminat.

Transformările au loc cu predilecţie la nivelul mucoasei uterine.

Endometrul este alcătuit din două straturi celulare: *stratul bazal* sau stratul regenerator şi *stratul funcţional* rezultat din proliferarea stratului bazal şi a cărui existenţă este vremelnică. Sub acţiunea estrogenilor celulele endometriale se hipertrofiază şi hiperplaziază, fenomen direct proporţional cu cantitatea estrogenilor.

La începutul ciclului folicular endometrul este redus la stratul bazal care nu măsoară mai mult de 0,3 mm grosime. Pe măsură ce foliculul se dezvoltă şi estrogenii cresc cantitativ, celulele stratului bazal proliferează şi formează stratul funcţional a cărui grosime creşte progresiv: în a 5-a — a 6-a zi de evoluţie a foliculului grosimea este de 0,5—1 mm, în a 8-a zi de 2,5 mm, în a 10-a zi de 3,5 mm, iar în a 26-a zi de 6—7 mm (fig. 172 şi 173).

Proliferări asemănătoare se produc şi pe glandele endometriale, ceea ce are drept rezultat alungirea şi ramificarea lor. În a doua fază a ciclului, sub efectul progesteronului glandele endometriale devin secretorii, secreţia lor lubrefiind mucoasa. Totodată în ţesutul conjunctiv lax al corionului se reţine lichid, formîndu-se un adevărat edem al mucoasei care contribuie şi el la creşterea mucoasei în grosime.

La nivelul vaselor sangvine se produc de asemenea o serie de modificări.

Aparatul circulator al mucoasei uterine (fig. 174) este alcătuit din *artere bazale*, care se răspîndesc în stratul bazal şi din *artere radiale*. Arterele radiale provin din arterele miometriale; la pătrunderea lor în mucoasă sînt înconjurate de un manşon muscular *(con de contracţie)*. Pătrunse în mucoasă ele se răsucesc *(artere spiralate)* şi urmăresc înălţarea stratului funcţional. Aproape de suprafaţă ele se divid dicotomic în braţe terminale paralele cu suprafaţa musculoasei, subordonînd un mic teritoriu de mucoasă din jurul lor. Venele se formează din micile lacuri subendoteliale, traversează perpendicular mucoasa şi se termină într-o reţea în miometru.

Efectul estrogenic determină în întreaga circulaţie uterină o vasodilataţie intensă cu pletoră sangvină.

Estrogenii stimulează, de asemenea formarea şi depozitarea în endometru a unor enzime hidrolitice şi antrenează formarea de glicogen şi

Scanned with OKEN Scanner

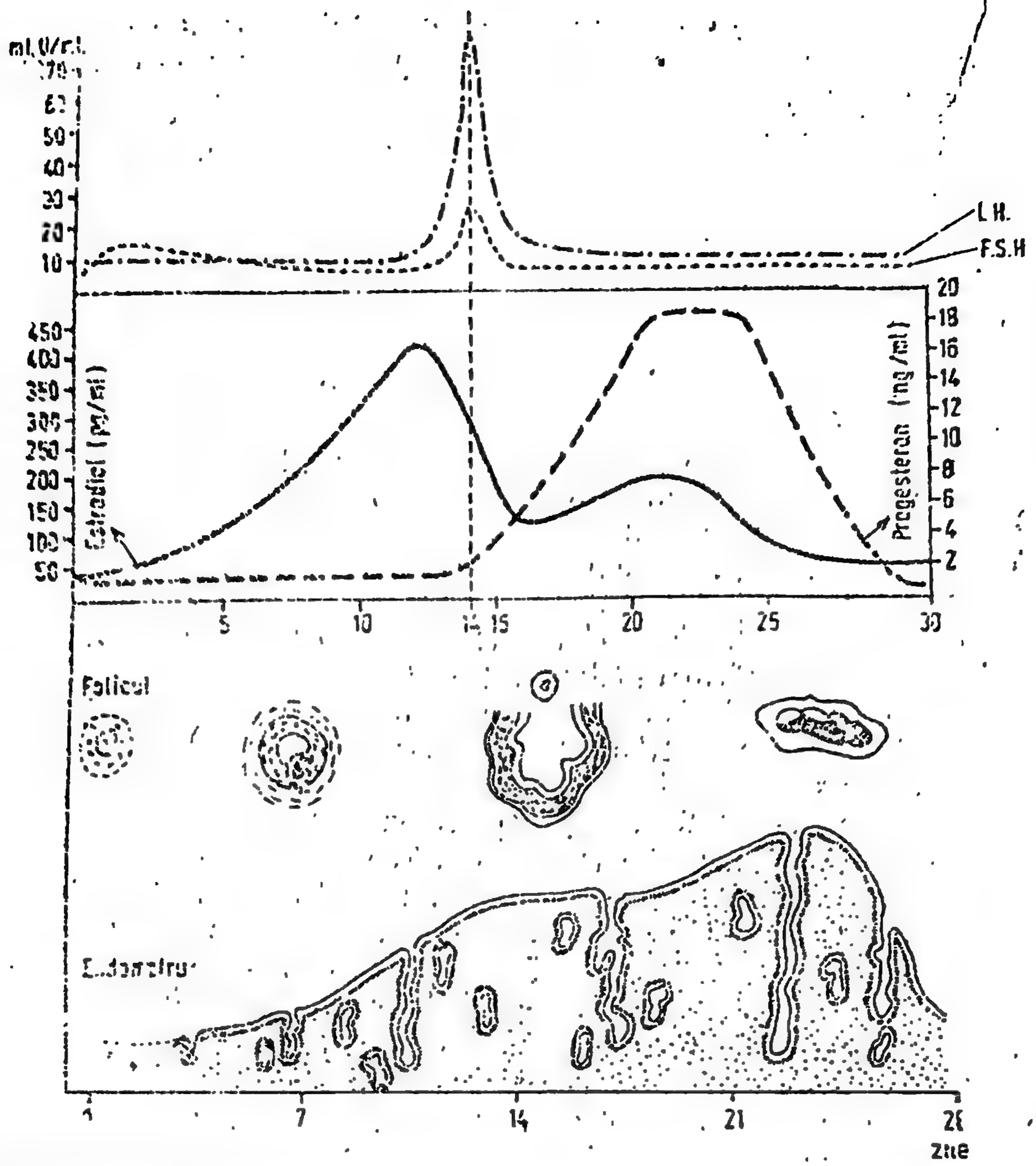


Fig. 172. Evenimentele hormonale la nivel de hipofiză şi ovar şi cele morfologice la nivel de ovar şi endometru de-a lungul unui ciclu.

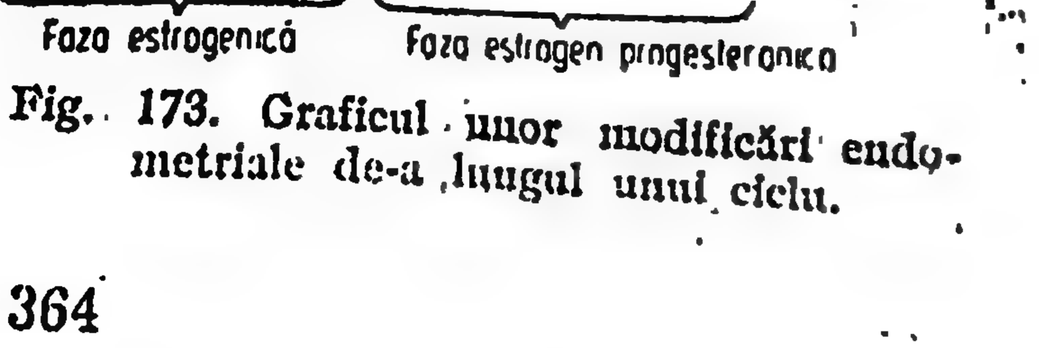


Fig. 173. Graficul unor modificări endometriale de-a lungul unui ciclu.

Fig. 174. Mucoasa uterină în ultima parte a ciclului.

Scanned with OKEN Scanner

acid mucopolihazaridic. Acidul mucopolizaharidic desface complexul carbohidraților cu proteinele.

În faza luteală a ciclului este crescută producția de prostaglandine în endometru: ele cresc și mai mult în timpul menstrei.

Sub efectele estrogenilor și ale progesteronului fenomenele endometriale amintite — proliferarea, edematierea, congestia sangvină, lubrefierea, acumularea de prostaglandine etc. — cumulează către sfîrșitul ciclului (v. fig. 173).

Sfîrșitul ciclului, prin prăbușirea masivă și brutală a estrogenilor și progesteronului, produsă de ieșirea din funcțiune a corpului galben, determină:

— contracția sfincterului de la joncțiunea arteriolei miometriale și a celei spiralate, rezultînd suspendarea circulației și încarcerarea sîngelui în arteriola respectivă care, fiind terminală, determină anoxia și necrozarea teritoriului de mucoasă tributar;

— retragerea edemului cu tasarea mucoasei și punerea în tensiune a arteriolei spiralate obstruată;

— spargerea lizozomilor și eliberarea enzimelor de necrobioză care vor contribui la necroza mucoasei, a peretelui vascular și la lizarea chiagului.

Toate acestea au drept consecință eliminarea mucoasei sfacelate și a sîngelui din lacurile venoase.

Sînt necesare circa 3 zile $\pm$ 1 pentru ca întreaga mucoasă să fie eliminată.

Scurgerea uterină de sînge și endometru sfacelat constituie *menstruația*. Ea vine să încheie un ciclu ovarian în care pe parcurs de 28 zile au loc: a. maturizarea unui ovul care poate fi fecundat și b. construirea unui întreg eșafodaj uterin pentru a găzdui eventual oul fecundat.

Menstrele au o ciclicitate de 28 ± 2 zile și durează 3 ± 1 zile, în care timp se pierde o cantitate de circa 60—100 ml sînge necoagulat. Aceste caracteristici sînt elemente semiologice care atestă — atunci cînd sînt normale — o funcționalitate bună hipotalamo-hipofizo-ovariană-uterină.

Menstrele anovulatorii. Prima menstră, apărută în timpul desfășurării pubertății, are semnificația intrării în funcțiune a sistemului ovarian.

Succesiunea menstrelor într-o ciclicitate regulată — tot la 28 zile — este expresia ritmului realizat prin interrelația hipotalamo-ovariană.

Perfectarea acestei interrelații numai în mod excepțional se face din primul moment; în 80% din cazuri ritmicitatea se stabilește după un an, în 50% după trei ani și în 10% după șase ani.

Menstrele aritmice sînt haotice: alternează cicluri scurte (la 2—3 săptămîni), cu cicluri lungi (la 7 săptămîni, 2—3 luni); menstre de durată scurtă (o zi), cu menstre de durată lungă (7—10 zile sau mai mult), menstre cantitativ sărace cu menstre abundente, uneori adevărate hemoragii.

Lipsa de ritmicitate se pare a fi datorată centrului mediociclic de descărcare a RH—LH care nu funcționează încă corect: în consecință ovulația nu are loc și formarea corpului galben este defectuoasă. Din acest motiv ovulația nu se face, foliculul persistă, secreția de estrogeni este crescută și prelungită, iar secreția de progesteron scăzută. Menstrele apar fie ca o consecință a prăbușirii estrogenice prin ruperea foliculului — menstre de carență sau privație estrogenică — fie consecința unui ciclu estrogeno-progesteronic prelungit.

Scanned with OKEN Scanner

Menstrele anovulatorii sînt caracteristice nu numai pubertăţii ci şi climacteriului. Ieşirea sistemului ovarian din funcţie, ca şi intrarea sa, numai în mod excepţional se face brusc, de obicei şi ieşirea este precedată de o alterare a ritmului cu aceleaşi consecinţe ca cele descrise pentru pubertate.

Organele genitale externe. Orientarea vulvei se modifică: în copilărie orientarea este antero-inferioară; în timpul pubertăţii vulva coboară inferior şi posterior, venind să se situeze între coapse.

Labiile mari se hipertrofiază, proemină, se cutează longitudinal şi se hiperpigmentează.

Labiile mici devin mai reliefate, lucioase şi viu colorate.

Vaginul se alungeşte, muçoasa devine mai rozată şi mai umedă.

Uterul creşte în volum, devine palpabil la tuşeul rectal, dar raportul între col şi corp se menţine inversat, infantil (col alungit).

Pilozitatea. La sexul feminin pilozitatea sexuală se limitează doar la pilozitatea pubiană şi axilară.

Pilozitatea pubiană apare curînd după începutul pubertăţii — cam la 11 ani — şi necesită ceva mai mult de doi ani pentru a atinge plenitudinea dezvoltării sale. La început apare sub formă de fire răzleţe răspîndite pe pube şi labiile mari; treptat creşte în densitate şi areal acoperind în final, sub forma unui triunghi cu vîrful în jos şi baza la nivelul pubei, întreaga suprafaţa pubiană.

Pilozitatea axilară începe să se dezvolte cam după $1\frac{1}{2}$ ani de la începutul dezvoltării celei pubiene şi necesită, pentru a se desăvîrşi, circa 3 ani.

Dezvoltarea sînului este primul semn al pubertăţii feminine şi are loc către 11 ani, iar maturizarea sa deplină este realizată după 3—4 ani.

Dacă apariţia menstrei semnifică desfăşurarea normală a funcţiei ovarului, demararea dezvoltării sînului semnifică începutul intrării sale în funcţiune.

Sînul se dezvoltă progresiv: la început apare ca o formaţie lenticulară sub areolară, crescînd ia formă conică, apoi de calotă sferică.

Înainte de a începe să se dezvolte, mamelonul este mic şi invaginat şi centrează o areolă palidă ale cărei margini abia se conturează. În final, mamelonul se măreşte, evaginează, areola creşte în diametru şi ambele formaţii devin hiperpigmentate.

Alte caractere sexuale puberale feminine. *Oasele* scheletului feminin sînt mai gracile, mai subţiri, cu tuberozităţile şi apofizele mai puţin reliefate şi cu crestele de inserţie muscalară mai şterse (musculatura scheletică este slab dezvoltată).

— Diameetrul biacromial slab dezvoltat face ca întreg toracele să fie alungit şi îngust.

— Perimetrul bazinului este bine dezvoltat, iar bazinul este larg din care cauză oasele femurale sînt orientate oblic şi înăuntru, realizînd un genu varus caracteristic.

o *Paniculul adipos* este bine reprezentat cu topografie caracteristică sexului: pe pube (muntele lui Venus), pe fese formînd calotele sau reliefu fesier, pe etajul abdominal inferior, pe coapse apropiindu-le pe linia mediană.

o *Pilozitatea capului şi corporală:* părul de pe scalp are firul subţire şi lung, inserat pe frunte după o curbă cu concavitatea în jos (di- care

Scanned with OKEN Scanner

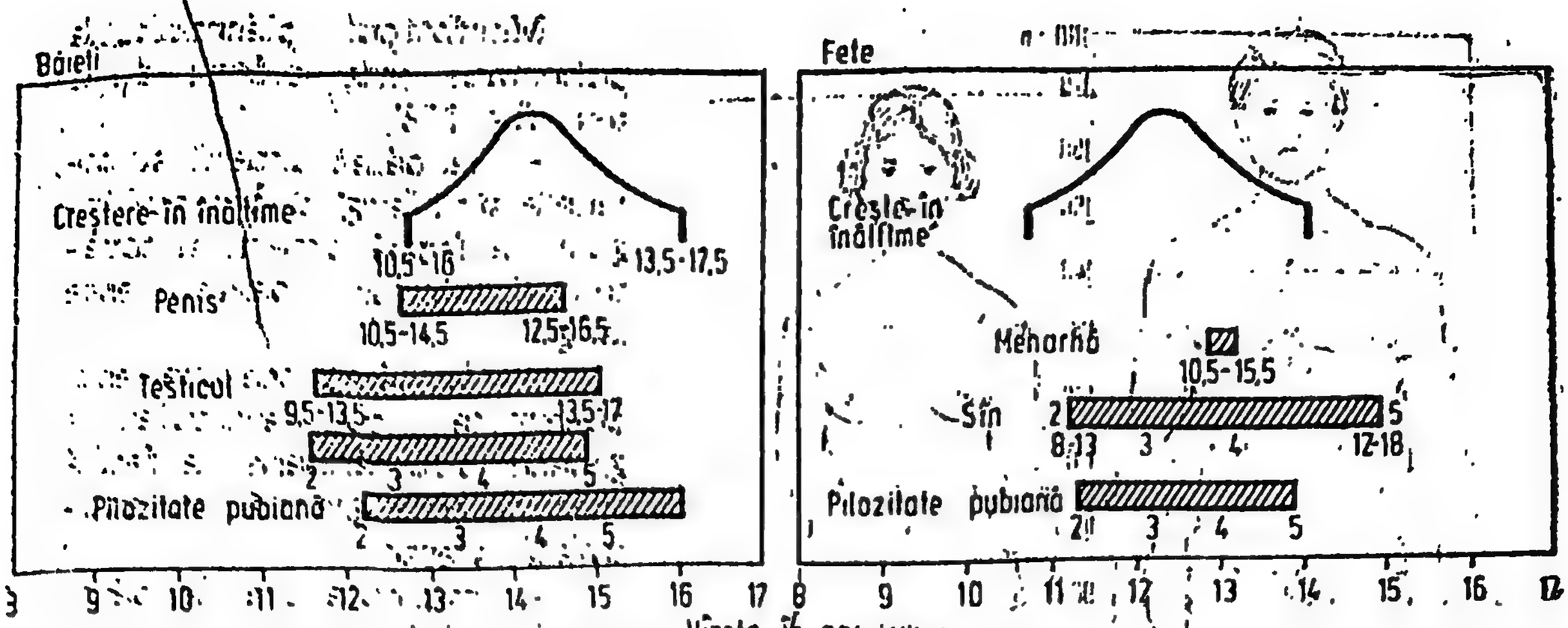


Fig. 175. Indici puberali.

cauză lipsesc golfurile frontale), iar pe ceafă, după o curbă cu concavitatea în sus. Pilozitatea corporală este săracă, rară, cu firul subțire și debil.

Tegumentele, din cauza calităților metabolice conferite de estrogeni, a pilozității debile și a stratului adipos sînt subțiri, catifelate, netede, moi.

Acneea puberală are aceeași frecvență și aceleași caractere ca la băiat.

Comparație între pubertatea masculină și feminină. La fetițe pubertatea începe mai devreme, la băiat cu aproximativ 2 ani mai tîrziu; la fetițe vîrsta osoasă la începutul pubertății este de 10—11 ani, la băiat de 13 ani (fig. 175).

Viteza de creștere este mai mare la băiat decît la fetiță; la băiat în medie 8,7 cm în primul an, la fetiță 7,5 cm; în al doilea an, în medie la băiat 6,5 cm, la fetiță 5,5 cm (fig. 176).

Durata creșterii măsurată de la începutul pubertății este mai mare la băiat (circa 5 ani) decît la fetiță (circa 4 ani) (fig. 177).

Aceste considerațiuni privind creșterea (puseul, viteza, durata) au variații individuale uneori importante.

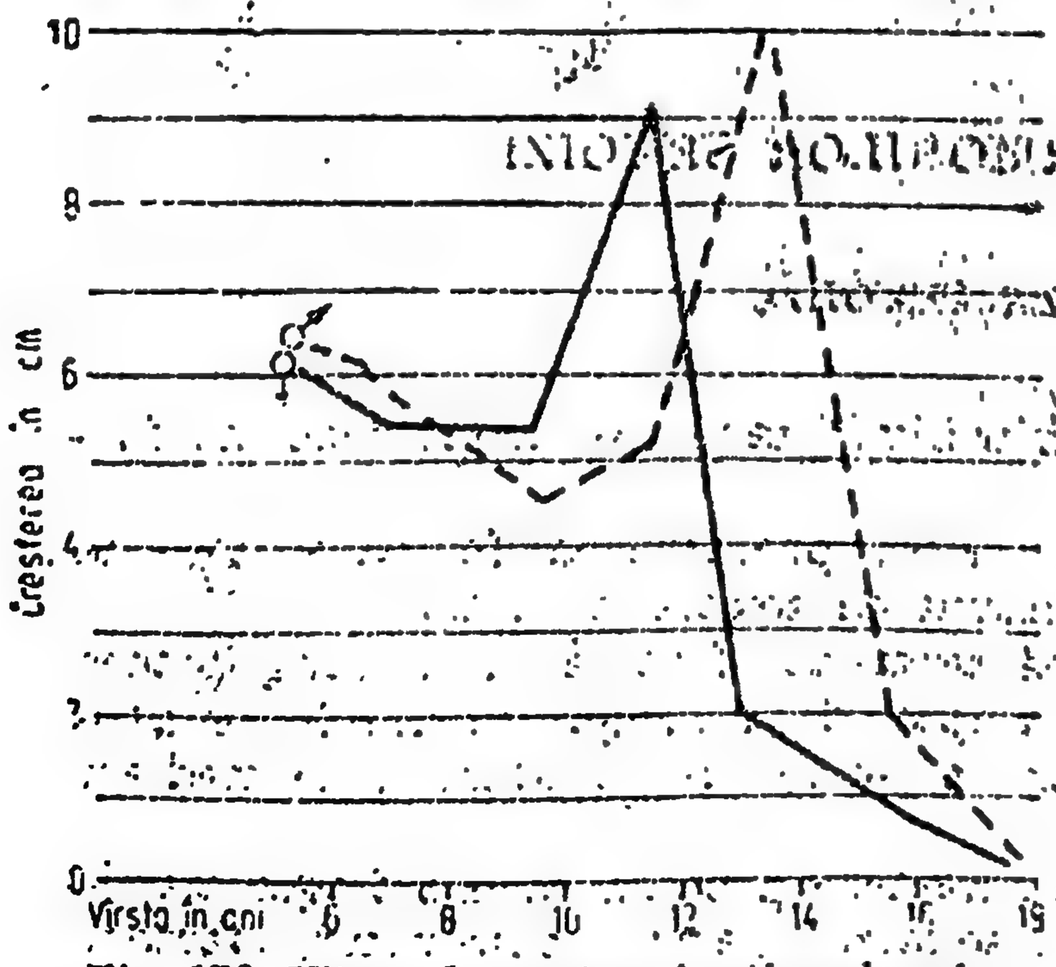


Fig. 176. Viteza de creștere în timpul pubertății (după Speroff).

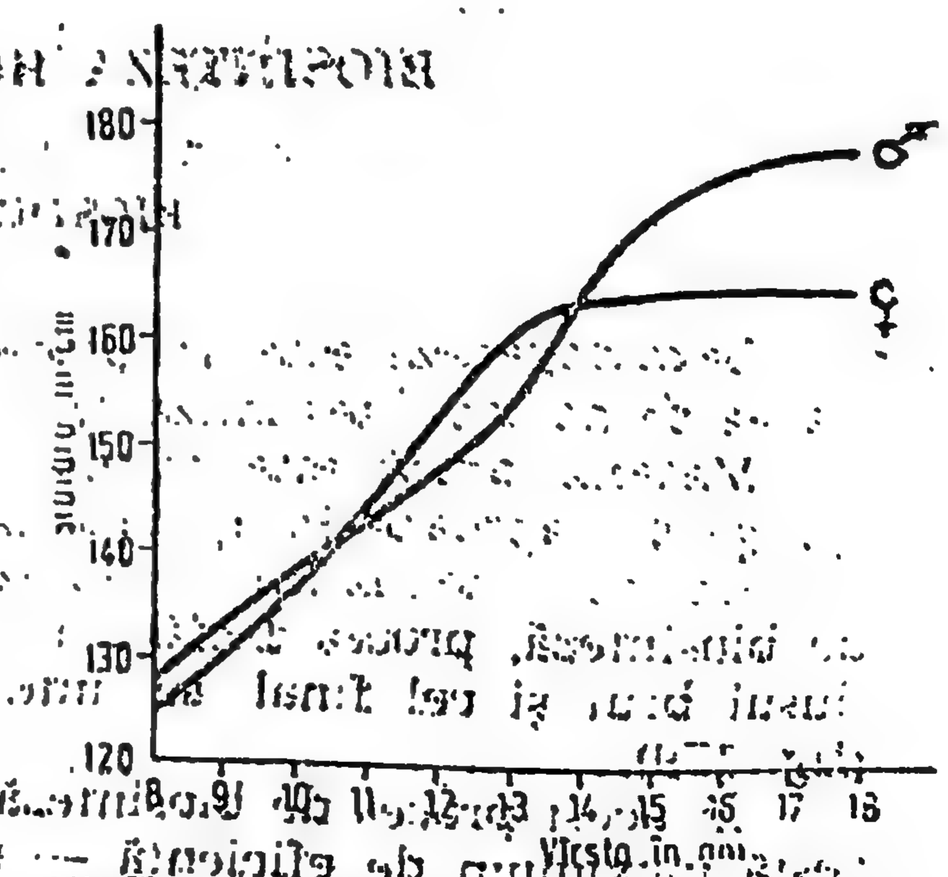


Fig. 177. Creșterea staturală la băieți și fete în timpul pubertății (după Brook).

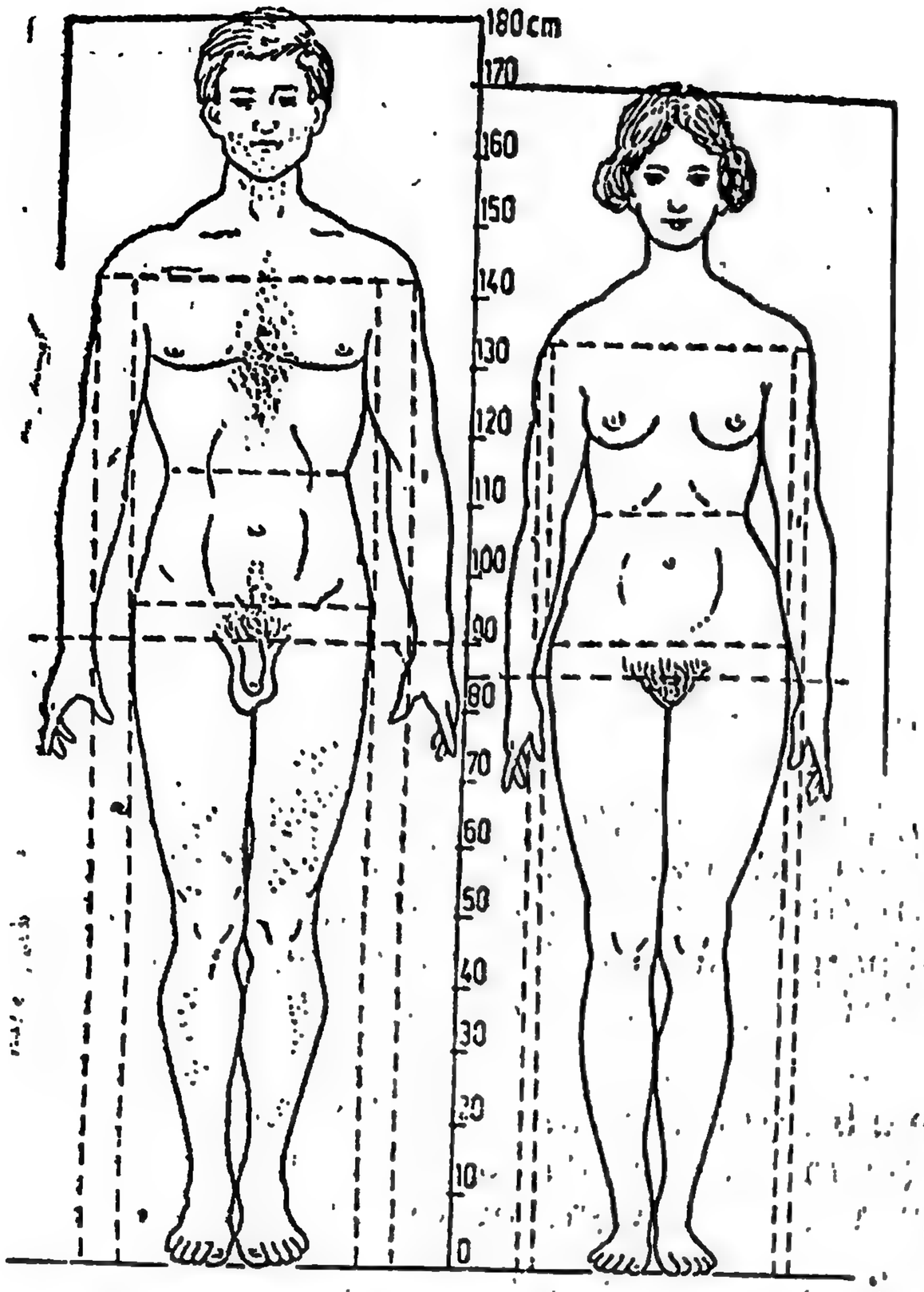


Fig. 178. Schema deosebirilor morfologice între sexe.

Morfotipul plăsmuit la pubertate este diferit după sex (fig. 178):

— la băiat umerii și toracele sînt largi și bazinul îngust, la fetiță umerii și toracele sînt înguști, bazinul este larg;

— la băiat osatura este puternică cu articulațiile groase, butucănoase; la fetiță osatura este gracilă, cu articulații șterse;

— musculatura la băiat se dezvoltă, masele musculare făcînd relief sub tegumente; paniculul adipos este slab reprezentat; la fetiță paniculul adipos este cel care se dezvoltă (cu circa 10% mai mult decît la băiat) iar masele musculare rămîn debile;

— lordoza este mai accentuată la puberă; la puber cifoza;

— din cauza dezvoltării diferite a bazinului și a curburilor coloanei vertebrale mersul diferă: la fată devine legănat, basculat, cu pivotări dorso-lombare; la băiat mersul este mai rigid și eventual balansat din umeri.

Deosebirile referitoare la calitatea, cantitatea și distribuția părului, calitatea tegumentelor, precum și alte caractere au fost deja comentate.

BIOSINTEZA HORMONILOR SEXOIZI

BIOSINTEZA SEXOIDĂ

Sexoidogeneza este un proces biochimic care are drept rezultat formarea de hormoni sexualizanți.

Materia brută este colesterolul. Prin prelucrarea formulei sale se ajunge din aproape în aproape la fasonarea sexoizilor activi.

Hormonii sexualizanți reprezintă termenul final al unui lung proces de biosinteză, proces desfășurat în trepte, de-a lungul căruia între produsul brut și cel final se interpun o serie de produși intermediari (fig. 179).

În acest proces de biosinteză iau naștere produși care biologic manifestă maximum de eficiență — sînt sexoizii „tari“ („puternici“, „forte“) — și alții cu efect sexualizant slab — sexoizii „slabi“.

Scanned with OKEN Scanner

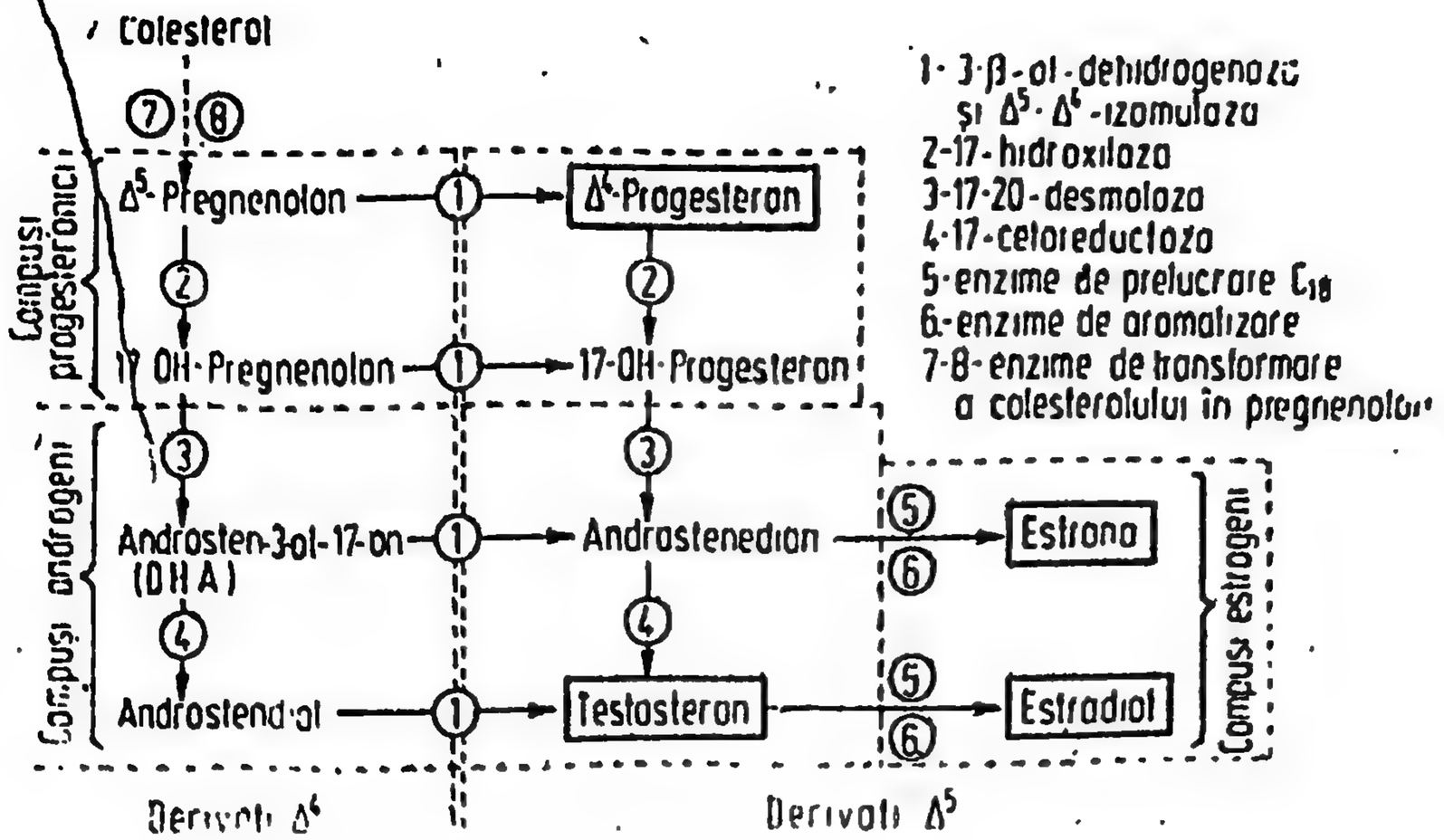


Fig. 179. Biosinteza sexoizilor.

Din grupa sexoizilor „tari" fac parte progesteronul, testosteronul și estrogenii (estrona și estradiolul). Fiecare dintre ei aparțin însă unei „familii", unei grupări de mai mulți hormoni cu efecte asemănătoare, dar mult mai slabe.

Aceste grupări sînt:

• **grupa hormonilor progesteronici.** Hormonii acestei familii se înrudesc prin: formulă chimică bazată pe un nucleu comun, *nucleul pregnonic* cu 21 C și prin efect principal progestativ.

Din grupă fac parte: progesteronul — hormonul „forte" și compușii „slabi": pregnenolon, 17 OH-pregnenolon și 17 OH-progesteron (fig. 180). Sînt inactivați și eliminați sub forma de pregnantriol și pregnandiol;

• **grupa hormonilor androgenici.** Hormonii se înrudesc prin: nucleu comun — *nucleul androstanic* cu 19 C și prin efect biologic principal — masculinizarea organismului.

Hormonul „tare" al grupării este testosteronul și are drept parteneri de grupă: androstenolonul, androstendionul și androstendiolul. Sînt metabolizați sub forma de 3 α și 3 β-androstendiol, androsteron și etiocolanolon (fig. 181);

• **grupa hormonilor estrogenici.** Hormonii se caracterizează prin: nucleu comun — *nucleul estronic* cu 18 C și prin efect principal — feminizarea organismului.

Din grupul estrogenilor fac parte estrona și estradiolul. Ambii compuși sînt biologic activi, dar estradiolul are efect mai puternic. Sînt metabolizați sub formă de: 16-OH-estronă și estriol (fig. 182).

Biosinteza sexoizilor se face pe două căi paralele, cu produși omologi: calea Δ^5 și a Δ^4-derivaților. Din calea

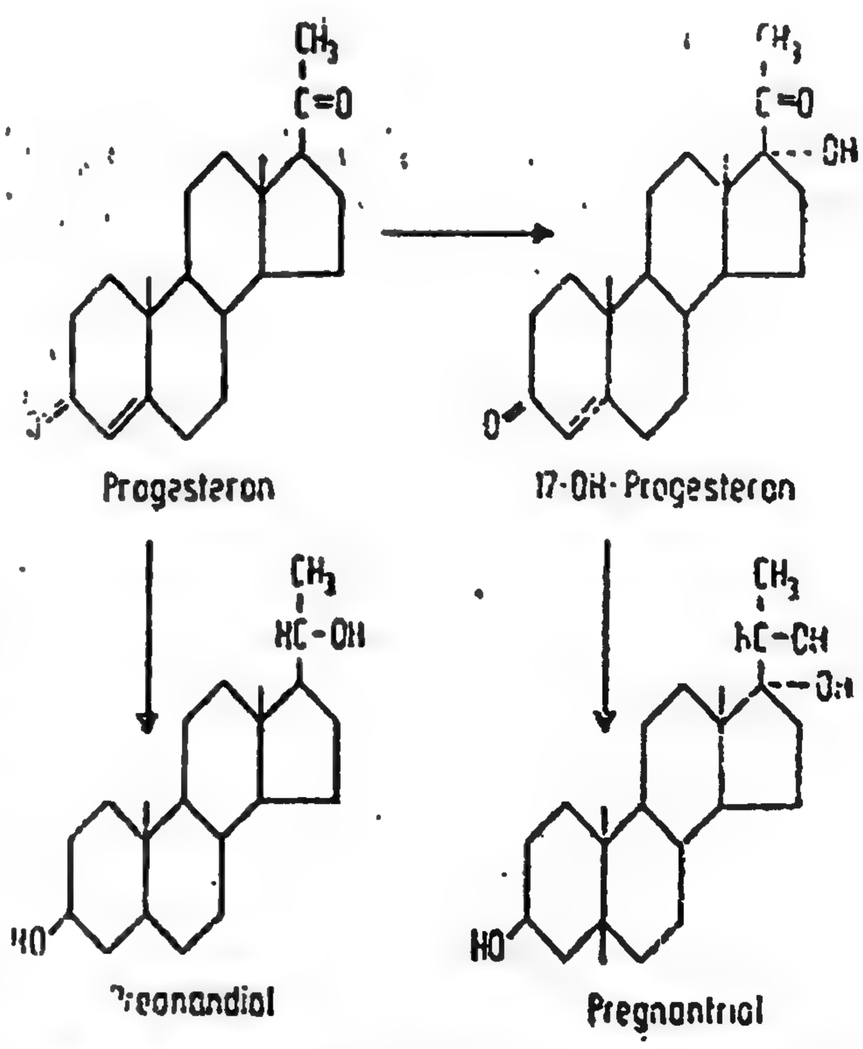


Fig. 180. Compuși progesteronici și formalor de metabolizare.

Scanned with OKEN Scanner

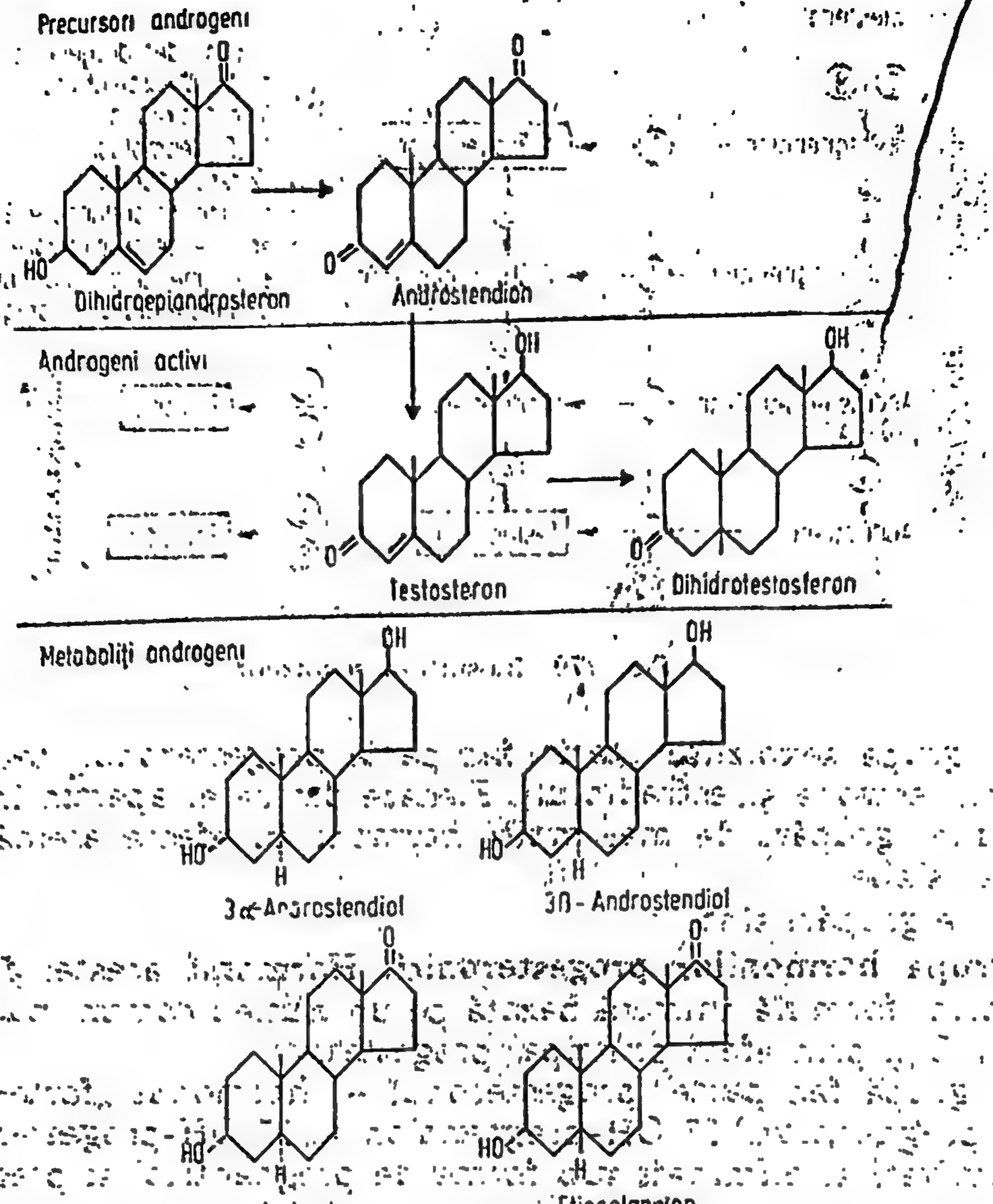


Fig. 181. Androgenii și produșii lor de metabolizare.

Δ^5-derivaților se poate trece în calea Δ^4-derivaților; dar trecerea inversă nu este posibilă.

Toți compușii activi sînt Δ^4-derivați (v. fig. 179). Întreg procesul de sinteză a hormonilor sexoizi este patronat de enzime specifice. Trecerea de la un compus la altul, de la o cale la alta, este posibilă datorită enzimelor de prelucrare. Fiecare enzimă acționează pe un substrat specific.

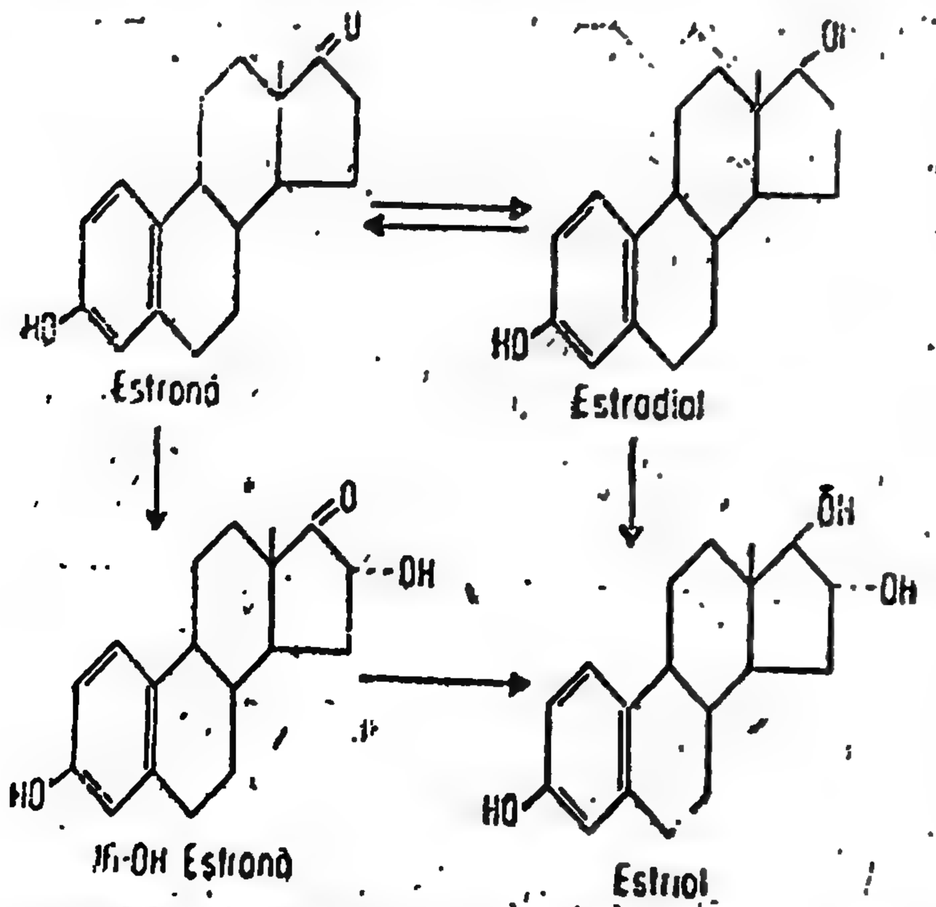


Fig. 182. Estrogenii și produșii lor de metabolizare.

ORGANELE SEXOIDOGENETICE

Biosinteza hormonilor sexoizi are loc în reticulata corticosuprarenală și gonade. Mai există un organ sexoidoformator, dar el apare numai în organismul femel și este circumstanțial — placenta.

Pentru organele producătoare de sexoizi procesul de biosinteză sexoidă este *calitativ* asemănător: se par-

curge aceleași trepte, are loc în aceeași succesiune, se produc aceiași compuși și este patronat de aceleași enzime (v. fig. 179).

Între organele respective există însă diferențe *cantitative*. Ele se nasc din prioritățile care se dau anumitor linii de biosinteză și anumitor produși.

Fenomenul este posibil datorită distribuției cantitative inegale a enzimelor implicate în procesul sexoidogenezei.

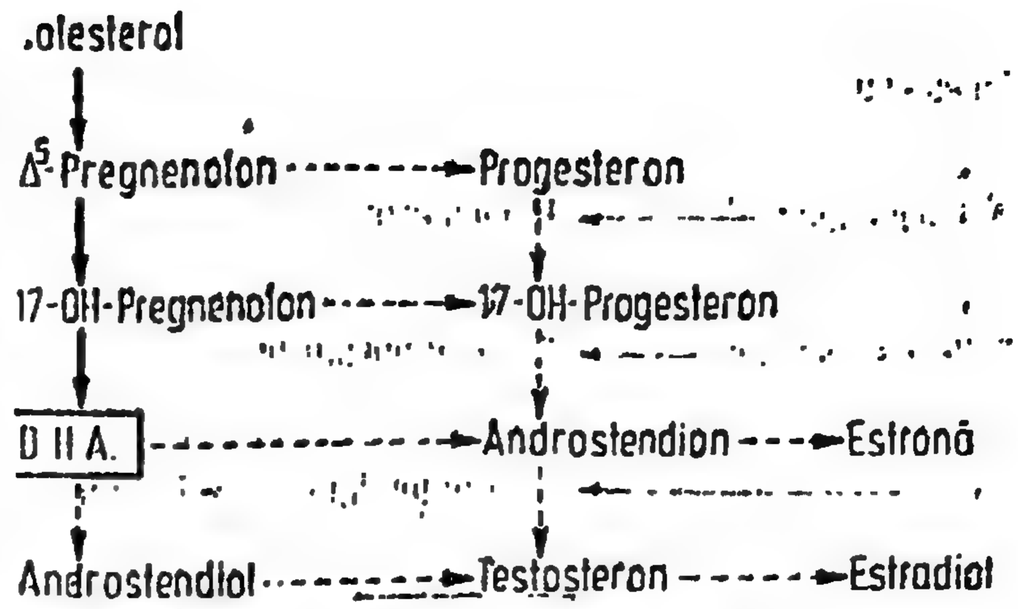


Fig. 183. Biosinteza sexoidă în reticulata corticosuprarenală.

Reticulata corticosuprarenală este săracă în enzime care fac trecerea din calea Δ^5 în calea Δ^4-derivaților și este săracă de asemenea în 17-cetoreductază — enzimă care transformă androstendionul și androstendiolul în testosteron, precum și în enzimele necesare prelucrării androgenilor în estrogeni.

În consecință în reticulata corticosuprarenală se sintetizează prioritar DHA și cantități extrem de mici de testosteron și estrogeni (fig. 183).

Sintetizînd prioritar androgenii „slabi" reticulata corticosuprarenală nu participă în mod normal la procesul de sexualizare a organismului.

Sexualizarea hormonală a organismului este de competență gonadală. Gonadele produc sexoizi „tari" cu capacitate sexualizantă puternică și diferențiată în raport cu sexul gonadic: ovarul — hormoni feminizanți; testicului — hormoni masculinizanți.

La nivelul gonadelor, procesul de sexoidogeneză *calitativ* este același ca în reticulata corticosuprarenală, dar printr-o distribuție *cantitativ* diferită a enzimelor, ovarul produce prioritar hormoni estrogeni, testicului — testosteron.

Ovarul. Morfologic este alcătuit din trei structuri celulare distincte: luteale, foliculare și stromale — fiecare structură avînd individualitate hormonogenetică (fig. 184):

— *celulele luteale* sînt bogate în enzimele care permit trecerea Δ^5-pregnenolonului în progesteron; celelalte enzime însă practic lipsesc. De aceea la nivelul celulelor luteale se sintetizează aproape în exclusivitate progesteron;

— *celulele foliculare* sînt bogate în enzime de prelucrare și eliminarea a C 19 (19-hidroxilază, 19-hidroxildehidrogenază, 6—19-desmo-

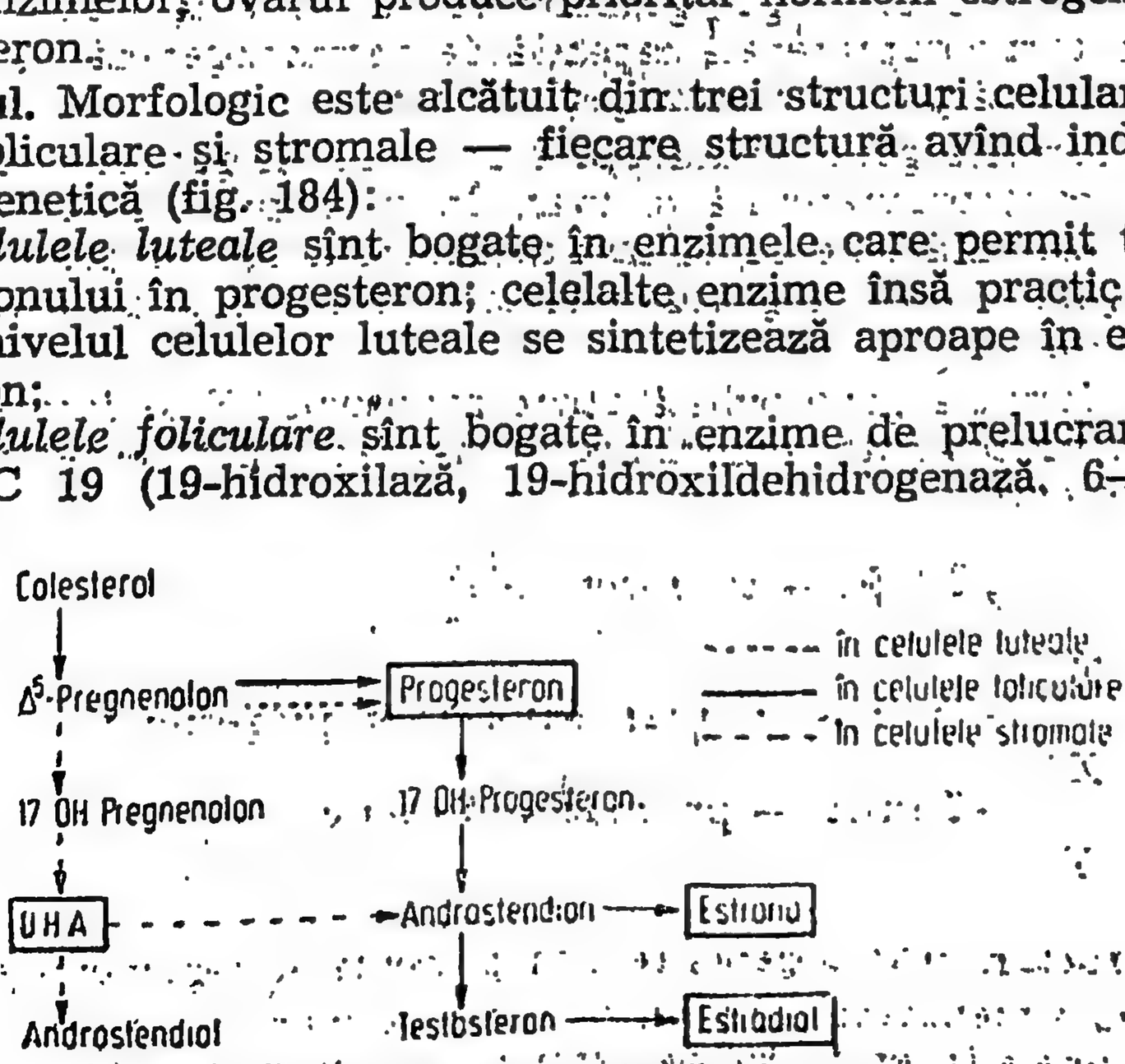


Fig. 184. Biosinteza sexoizilor în ovar.

Scanned with OKEN Scanner

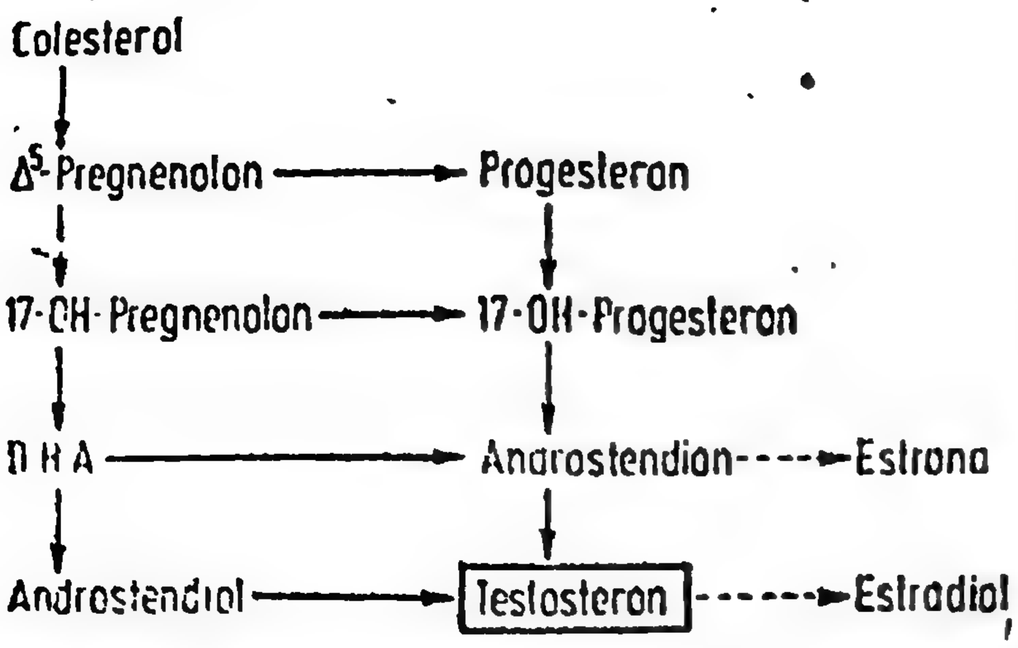


Fig. 185. Biosinteza sexoizilor în testicul.

lază) și de aromatizare, enzime prin care androstendiolul și testosteronul sînt transformați în estrogeni. Calea preferențială pentru aceste sinteze este cea a Δ^4-derivaților;

— *celulele stromale* au profil secretor asemănător reticulatei corticosuprarenale. Rezultă o secreție preferențială pentru DHA.

Așadar ovarul normal secretă prioritar hormoni feminizanți — estrogeni și progesteron — dar și androgeni „slabi" — DHA — și cantități infinitizimale de testosteron.

Principalul organit secretor al ovarului este foliculul evolutiv, fapt pentru care secrețiile de estrogeni și progesteron au variații ciclice în raport cu nivelul proliferărilor celulare ale acestuia.

În afara foliculului evolutiv ovarul posedă și alte structuri sexoidogenetice: foliculii atrazici și cei involuați de tip „plisat", formațiuni care sintetizează, dar în cantități mici, androgeni.

Testicului. Celulele Leydig, celulele secretorii ale testicului, sînt bogate în 17-cetoreductaze și sărace în enzime de prelucrare și eliminare a C 18 și de aromatizare. În consecință, ele sintetizează prioritar testosteron și cantități extrem de mici de estrogeni (fig. 185).

Înzestrarea organelor sexoidogenetice cu enzime necesare biosintezei ca și distribuția lor diferită, este probabil în funcție de complementul gonozomial.

Un organism cu un singur gonozom X (45, X) este viabil, agonadic, dar posedă o corticosuprarenală capabilă de hormonogeneză normală: reticulata sintetizează prioritar androgeni „slabi".

Dacă în formula gonozomială apare un al doilea gonozom X (46, XX) se formează corticosuprarenală și ovar. În ovar procesul de biosinteză sexoidă este asemănătoare cu al corticosuprarenalei, dar prioritatea este pentru estrogeni. Al doilea gonozom X conferă ovarului prioritățile enzimatice necesare.

Dacă în formula gonozomială apare gonozomul Y se formează testicul inzestrat cu priorități enzimatice, care-l fac organ secretant în special de testosteron.

$$\left.\begin{matrix} X \\ X \end{matrix}\right\} \rightarrow \text{Ovar} \rightarrow \text{prioritar estrogeni și progesteron}$$

C.S.R. → androgen „slabi"

$$\left.\begin{matrix} X \\ Y \end{matrix}\right\} \rightarrow \text{Testicul} \rightarrow \text{prioritar testosteron}$$

Alte structuri sexoidogenetice sînt placenta și tegumentele.

Placenta sintetizează cantități deosebit de mari de progesteron și estrogeni. Sintezele încep foarte de timpuriu; la început valorile cresc lent, apoi din ce în ce mai puternic (fig. 186).

Scanned with OKEN Scanner

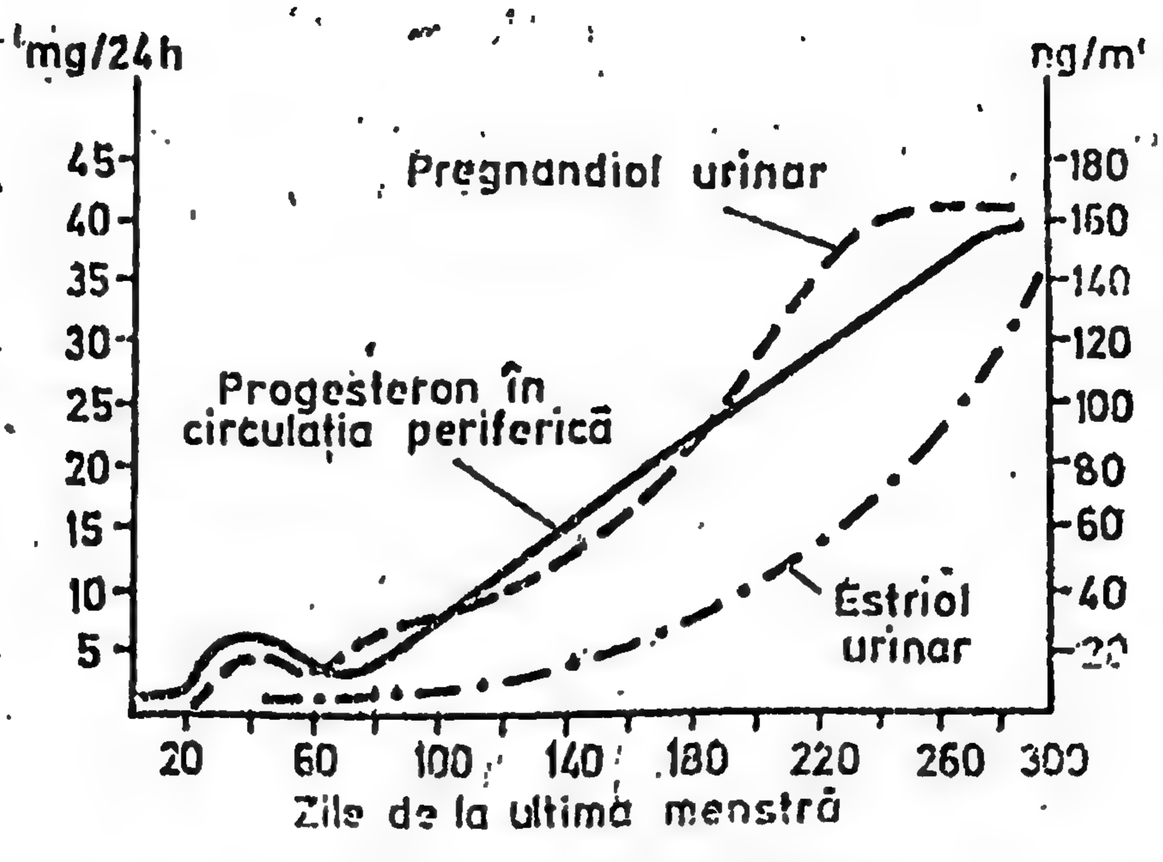


Fig. 186. Modificări sexoide în sarcină.

Progesteronul plasmatic marchează o creștere constant pregresivă din prima zi de sarcină pînă către ultimele 4 săptămîni cînd valorile sale rămîn constante.

Pregnendiolul, principalul metabolit al progesteronului eliminat prin urină, urmărește fidel creșterea plasmatică a progesteronului.

Estrogenii, al căror produs de eliminare este estriolul, cresc și ei progresiv din prima pînă în ultima săptămînă a sarcinii, cu o pantă de creștere mai accentuată începînd din al 2-lea semestru.

Tegumentele alături de alte structuri ale organismului — ficat, mușchi, țesut adipos, endometru etc. — sînt principalul organ de sinteză prin conversie a sexoizilor de tip „tare" din sexoizi „slabi" sau de transformare a unor sexoizi de un gen în sexoizi de alt tip.

Tegumentele transformă testosteronul în dihidrotestosteron — forma eficientă, adevăratul hormon pentru unele structuri (bulb pilos, glande sebacee etc.).

La femeie androgenii circulanți provin din ovar (în cantitate mică), din reticulata corticosuprarenală (în cantitate ceva mai importantă), dar 50% din cantitatea de testosteron provine din convertirea acestor androgeni „slabi" (fig. 187).

O bună parte din androstenedionul circulant este transformat în estrogeni (fig 188).

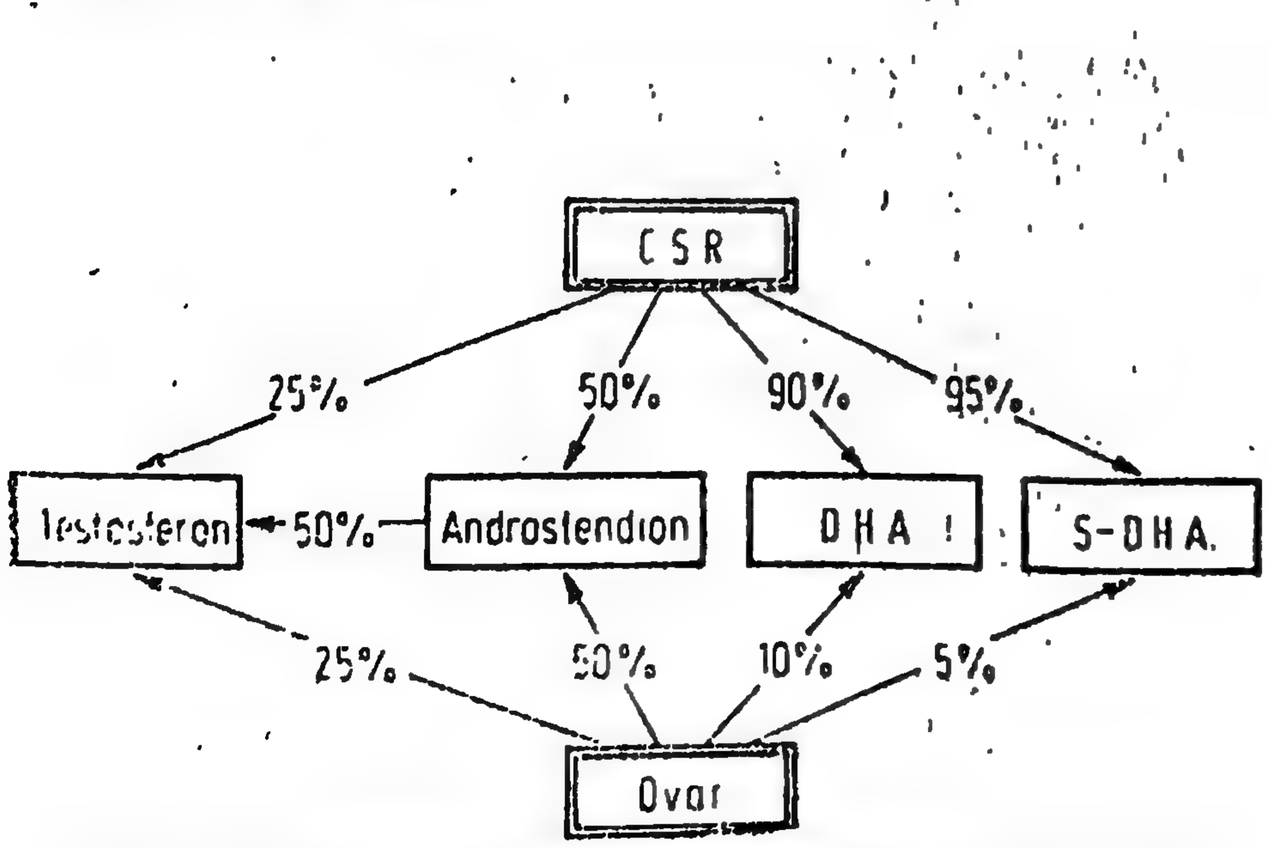


Fig. 187. Producerea relativă de androgen de către ovar și C.S.R. și convertirea lor în androgen (după Kenneth și Buray).

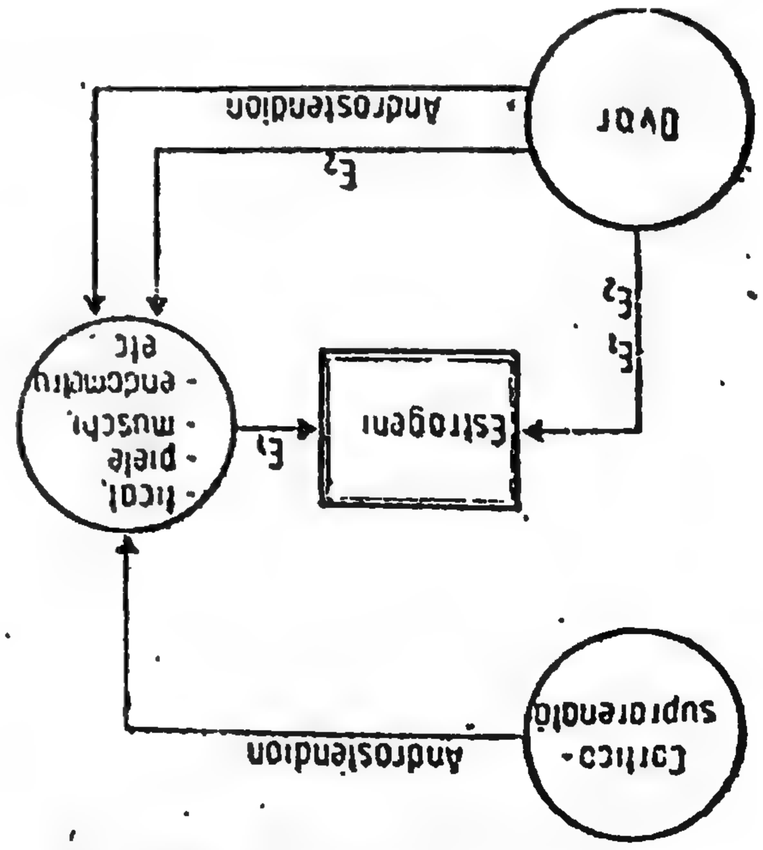


Fig. 188. Conversia steroizilor în estrogeni.

METODE DE INVESTIGARE

Tulburările de sexualizare necesită investigarea nivelurilor la care s-a putut produce tulburarea şi cauzele care au determinat-o.

INVESTIGAREA NIVELURILOR SEXUALIZARII

Deoarece sexualizarea se desfăşoară în etape, patologia sexualizării poate fi determinată de modificări interesînd una sau mai multe etape. De asemenea este posibil ca examenul clinic să nu descopere decît tulburări ale unei etape de sexualizare, dar în realitate să existe şi alte etape ale sexualizării afectate. În afara modificărilor apărute pot exista modificări inaparente, dar posibil a fi depistate dacă sînt intenţionat căutate.

Fiecare etapă a procesului de sexualizare poate fi investigată cu mijloace şi metode adecvate.

Investigarea sexualizării genetice. Se face prin metoda determinării cromatinei sexuale şi prin determinarea cariotipului.

Determinarea cromatinei de sex X (testul Barr) se bazează pe faptul că orice cromozom X — supranumerar unui cromozom X — se inactivează şi apare în nucleu sub forma unei mase cromatice lipită de membrana nucleului. Numărul maselor cromatice inactivate va fi egal cu numărul cromozomilor X minus un X (nx — x): deci nucleii celulelor posedă un corpuscul cromatinian (2x — x = x); la bărbat nu va exista nici o masă cromatiniană (XY — X = Y); în cazul existenţei a 3 cromozomi X vor exista două mase nucleare (3X — X = 2X) ş.a.m.d. (fig. 189).

Cercetarea cromatinei sexuale este un *test orientativ* şi pentru unele cazuri neconcludent; de exemplu, cromatina sexuală este negativă la bărbat (XY), dar şi în cazul lipsei unui gonozom (XO); cromatina sexuală este pozitivă la femeie (XX), dar asemănătoare şi în cazul unei formule XXY.

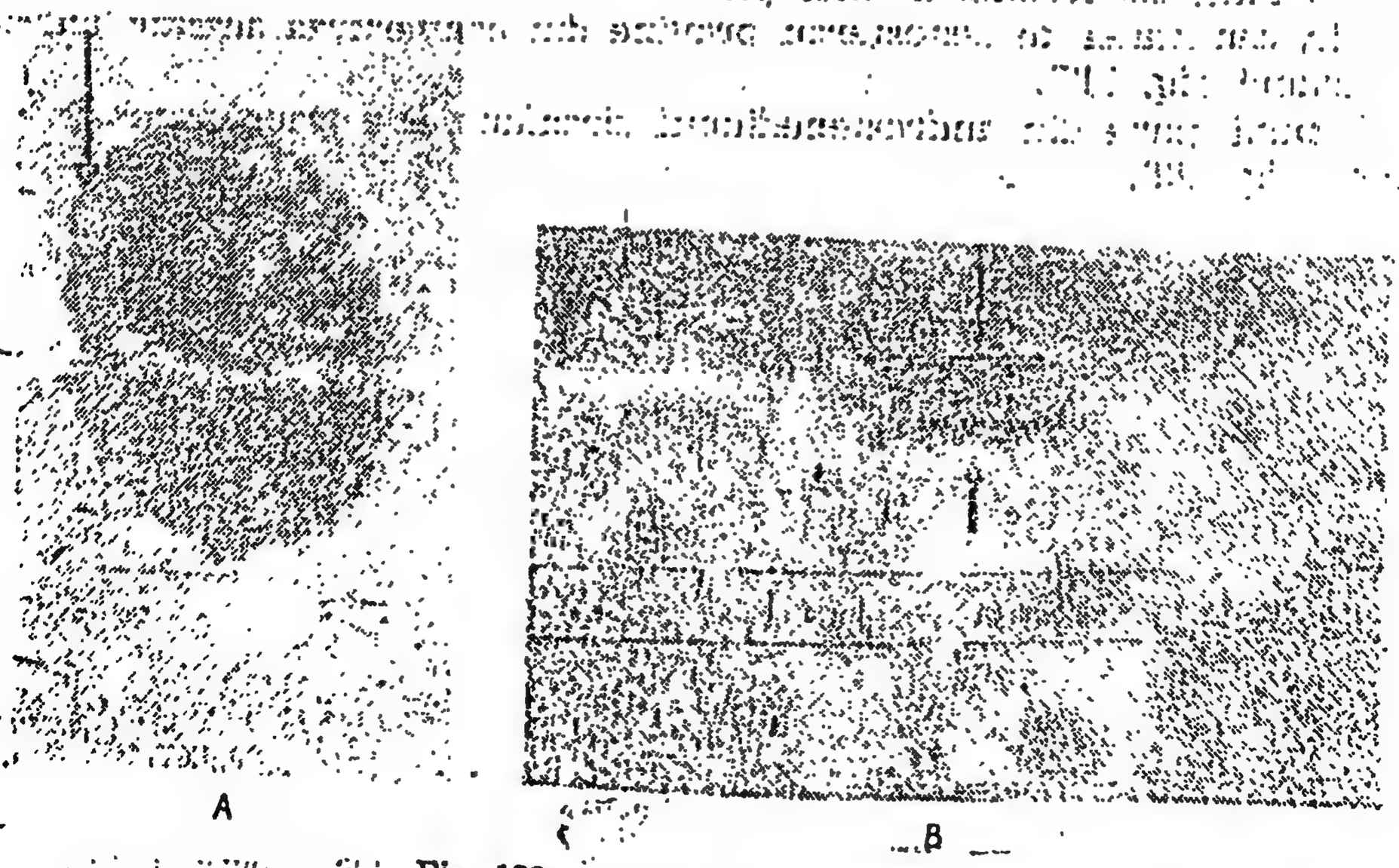


Fig. 189. Corpuscul cromatinian:
A — nucleu cu corpuscul cromatinian (X900); *B* — nucleu cu doi corpusculi cromatinieni.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea cromatinei de sex Y. Cromozomul Y apare sub forma unui corpuscul vizibil în lumina ultravioletă după tratarea sa cu chinacrină. În nucleii celulelor bărbatului se află în proporție de 25—50%. Numărul corpusculilor este proporțional cu numărul cromozomilor Y.

Determinarea formulei cromozomiale sau a cariotipului se face pe celule în diviziune, oprite în metafază, moment în care cromozomii, dispuși în planul ecuatorial al celulei, prezintă cele mai distincte caractere morfologice. Se observă la microscop un număr cît mai mare de mitoze, se fotografiază, se măresc, apoi cromozomii se grupează după anumite criterii („sistemul" Denver) în 6 grupe numite de la A la G. Fiecare grupă conține un anumit număr de perechi de cromozomi. Prin împerecherea lor se stabilesc numărul cromozomilor autozomi, felul și numărul gonozomilor și eventual cromozomul sau cromozomii în plus sau minus. Totodată se pot face aprecieri asupra morfologiei cromozomilor (fig. 190).

Fig. 190. Cariotipul uman și formula cromozomială (XY).

La om se folosește curent determinarea cariotipului pe culturi de limfocite.

Concluziile se referă la țesutul studiat, știut fiind că tulburările cromozomiale pot interesa întreg organismul, dar pot fi și circumscrise la un singur organ sau țesut.

Investigarea gonadelor este necesară atunci cînd trebuie stabilite sexul gonadic, integritatea morfologică sau capacitatea ei funcțională.

Metodele de investigare sînt:

Biopsia gonadală este metoda prin care se pot stabili sexul gonadei și integritatea ei morfologică.

— Biopsia testiculară, atunci cînd testiculele sînt coborîte, este facilă. Pentru testiculele necoborîte este necesară laparatomia sau căutarea lor în canalul deferent.

— Diagnosticul sexului gonadal: pentru testicul se face numai pe baza existenței tubului seminifer sau a unor formațiuni care să-l evoce; pentru ovar este necesară existența foliculilor: stroma turbionată fără foliculi nu permite diagnosticul de ovar.

— Biopsia ovariană se face prin laparoscopie sau laparatomie.

Scanned with OKEN Scanner

— În cazuri de intersexualitate cu implicația gonadei trebuie căutată coexistența gonadelor de sex diferit fie sub formă de ovotestis fie cu gonade separate; în caz de cariotip 46, XY a testiculilor cu leziuni disgenetice; în caz de cariotip 46, XX, eventual cu ovare polichistice etc.

— Tot examenul histologic al gonadei este cel care poate pune diagnosticul de: disgenezie gonadală, leziune inflamatorie gonadală, leziune distrofică etc.

Dozarea hormonilor gonadali oferă relații cu privire la funcția calitativă și cantitativă a hormonogenezei gonadale.

Valorile sînt în raport cu sexul și vîrsta.

Pentru sexul masculin valorile medii normale sînt:

— pînă la pubertate; testosteronul atinge valori de pînă la 0,12 ng/ml.

— în timpul pubertății: valorile testosteronului plasmatic cresc de la 0,12 ng/ml pînă la 4,72 ng/ml.

— la adult: testosteronul plasmatic: 3.000—10.000 pg/ml;
estrogeni totali urinari: sub 10 μg/24 h;
17 CS—3 fracțiuni: DHA = 1—1,4; AE = 3—4,2; 11-oxi = 2—2,8;
(total = 7±1 mg/24 h)
(Fracț. AE testează prioritar androgeni gonadici).

Pentru sexul feminin valorile medii normale sînt:

— pînă la pubertate estrogeni (E_1+E_2) sînt de 15 pg/ml.

— în timpul pubertății pînă la începutul menstrelor;

— la femeia adultă, valorile hormonale sînt variabile, în raport cu faza ciclului:

— estrogenii totali urinari: în a 7-a zi a ciclului: 15—20 μg/24 h; între a 13-a — a 14-a zi: 30—50 μg/24 h; în a 21-a zi: 20—40 μg/24 h;

— progesteronul sub formă de complex pregnandiol, metabolit principal de eliminare urinară a progesteronului: în a 21-a zi a ciclului: 4—6 mg/24 h (în metoda Allen) sau 6—10 mg/24 h (în metoda 430 mμ);

— testosteron plasmatic: 0—1.000 pg/ml;

— 17 CS—3 fracțiuni: DHA = 0,6—1; AE = 1,8—3; 11-oxi = 1,2—2; (total = 5±1 mg/24 h).

Investigarea funcției gametogenetice. La bărbat investigarea funcției spermatogenetice se face prin spermogramă și/sau biopsie orhitică.

Spermograma necesită 3 zile de repaus sexual, apoi colectarea spermei, într-un recipient adecvat, de preferat prin masturbare. După 30'—60' de la recoltare se fac următoarele determinări: volum: normal = între 2 și 5 ml; culoare: normal = opalescent-gălbuie sau cenușie, consistență: normal = filamentoasă; *p*H-ul: normal = 7—8,7; numărul spermatozoizilor: normal 60—120 milioane/ml; motilitatea spermatozoizilor: normal = 70—90%; forme normale = 80—85%.

Dacă se bănuiește o blocare a căilor de eliminare a spermei, aprecierea spermatogenezei se face prin biospie orhitică.

La femeie funcția gametogenetică se apreciază pe următoarele elemente: menținerea ritmicității normale a menstrelor (fapt care dovedește că succesiunea fazelor ciclului ovarian și ponta ovulară sînt nealterate) și temperatura bazală (este inspirată din efectul hipertermizant al progesteronului; luată zilnic intracavitar — dimineața la trezire, după ponta ovulară și începerea secreției de progesteron — crește brusc sau lent la 37° sau ușor peste.

Scanned with OKEN Scanner

Investigarea organelor genitale interne este necesară în cazul intersexualizărilor și mai ales atunci cînd se hotărăște stabilirea sexului. Firește, investigarea organelor genitale interne necesită laparoscopie, celioscopie sau laparatomie, intervenții care nu pot fi practicate decît după vîrsta de un an.

Investigarea organelor genitale externe. La bărbat se apreciază dezvoltarea pilozității pubiene, a penisului, a testiculelor, a scrotului. Se apreciază reflexul dartosian și cremasterian. Dezvoltarea penisului și a testiculului se stabilește prin măsurători (tabel 38 și fig. 191). Pentru aprecierea dezvoltării testiculelor se poate folosi orhidrometrul lui Prader.

La femeie se apreciază: orientarea și dezvoltarea vulvei, dezvoltarea și plicaturarea labiilor mari, dezvoltarea clitorisului, a vaginului și a uterului, inserția și dezvoltarea pilozității pubiene.

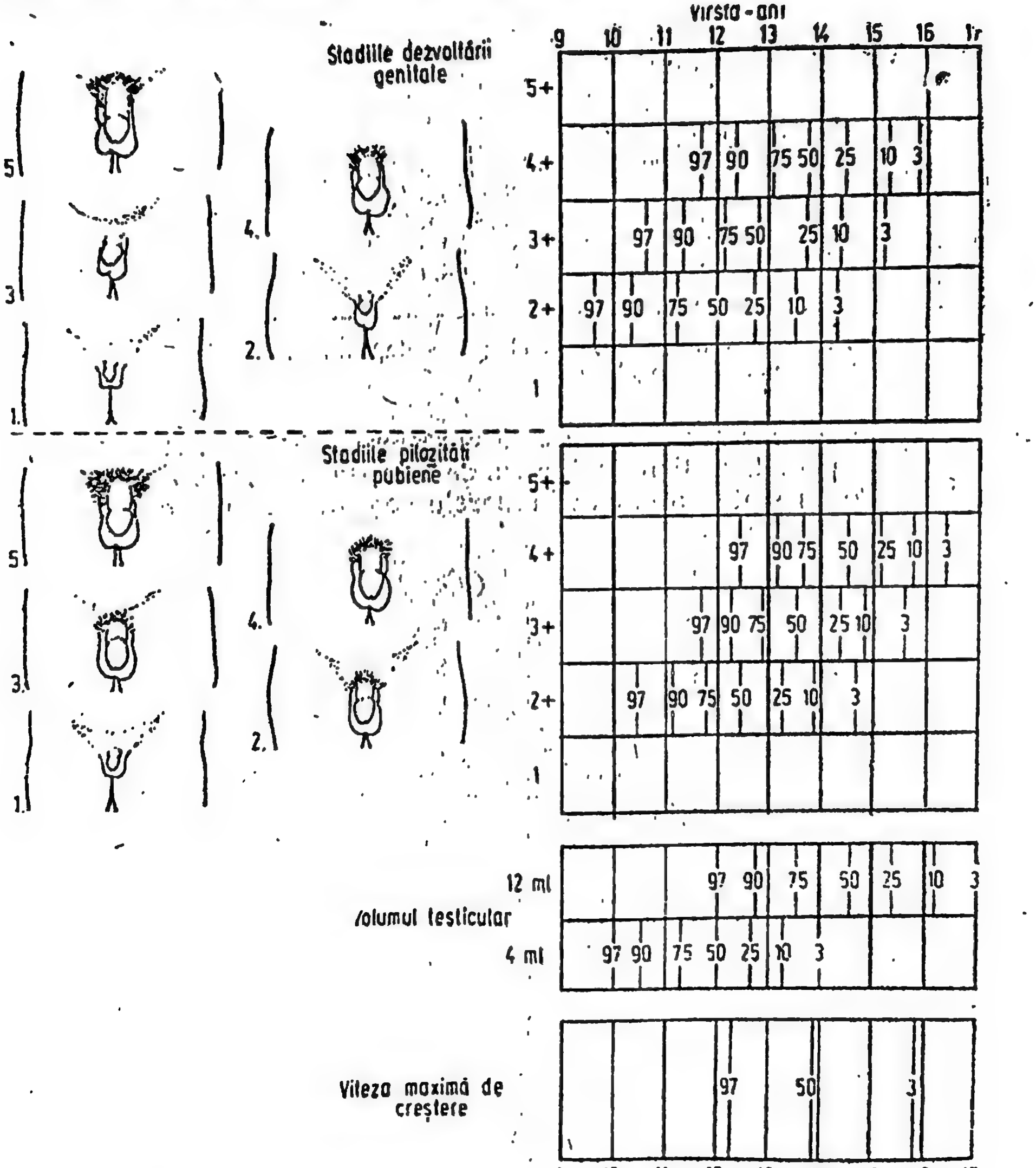


Fig. 191 Stadiile pubertății la băieți cu distribuția la % după vîrstă.

In caz de intersexualitate a organelor genitale externe se va folosi fie clasificarea lui Prader sau Overzier, fie — și mai bine — descrierea lor.

Sexualizarea puberală și postpuberală. *Dezvoltarea organelor genitale externe* se apreciază după criteriile deja expuse (v. tabelul 38).

Tabelul 38

Dimensiunile mijlocii ale testiculelor și penisului (după Job și Pierson)

Vîrsta	Testicul		Penis (3)	
	Lungimea și lățimea (media — în mm)[1]	Volumul în ml[2] (media ± b.s.)	Lungimea (media în cm)	Circumferința (media în cm)
nou-născut (4)	19×12	1,6±0,4	3,5±0,4	3,3±0,3
1—9 ani	15×10	1	4—6	3,6—4,4
10 ani	18×11	1,2±0,4	6,2	4,5
11 ani	20×14	1,8±0,8	6,5	4,7
12 ani	23×18	4,0±2,7	7,1	5,0
13 ani	30×23	7,0±4,5	8,7	5,7
14 ani	34×25	10,8±5,8	9,7	6,8
15 ani	36×26	12,8±5,4	11,8	7,6
16 ani	38×27	14,4±4,5	12,5	7,9
17 ani	40×28	17,6±4,0	13,2	8,4

1 — după Job; *2* — după Zachmann și colab.; *3* — după Schonfeld și Beebe (penis măsurat în ușoară tracțiune); *4* — după Flatau.

Morfotipul sexual: cea mai fidelă apreciere a sexualizării morfologice se face antropometric. Pentru fiecare sex există o morfogramă specifică (fig. 192). Pe ea sînt consemnate reperele considerate a fi cele mai apte

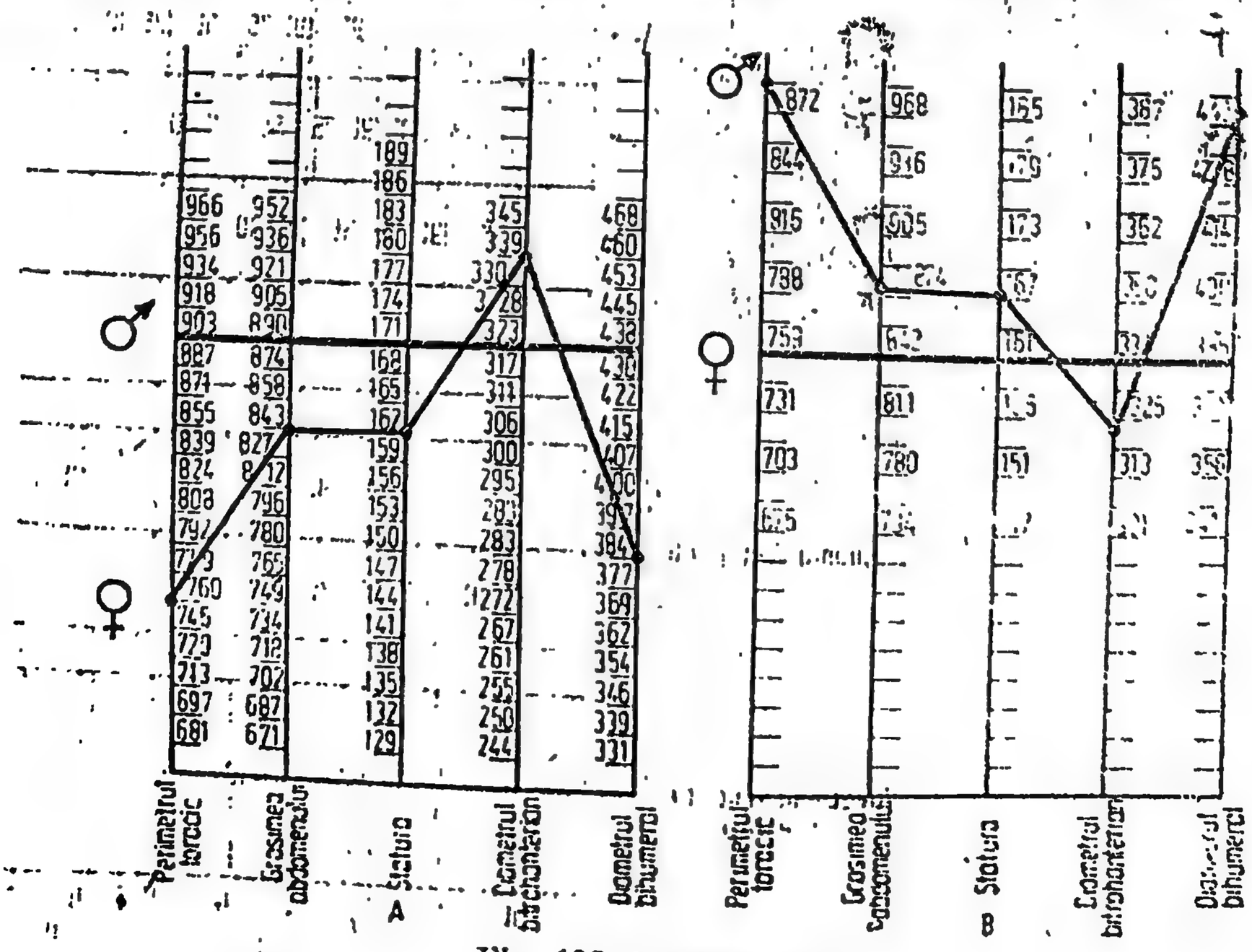


Fig. 192. Morfograma.

pentru a da referințe asupra sexualizării. Valorile parametrilor respectivi (perimetrul toracic, pube-sol, mâltime, diametrul biocromial și bitrocanterian) reprezintă media dobîndită pe subiecții unui lot uniform. Pe „morfograma masculină" valorile dobîndite pentru „tipul" masculin sînt consemnate pe o linie orizontală de referință; la fel pentru „morfograma feminină".

Pentru o și mai bună orientare pe „morfograma masculină" este reprezentată și curba „morfogramei feminine" și invers. Subiectul cercetat va fi transpus pe ambele morfograme pentru a se sesiza și mai ușor abaterile de la sexualizarea normală, dacă ele există.

Pilozitatea pubiană este bine să se folosească o evaluare codificată și o recomandăm pe cea produsă de Tanner (v. p. 352 și fig. 193).

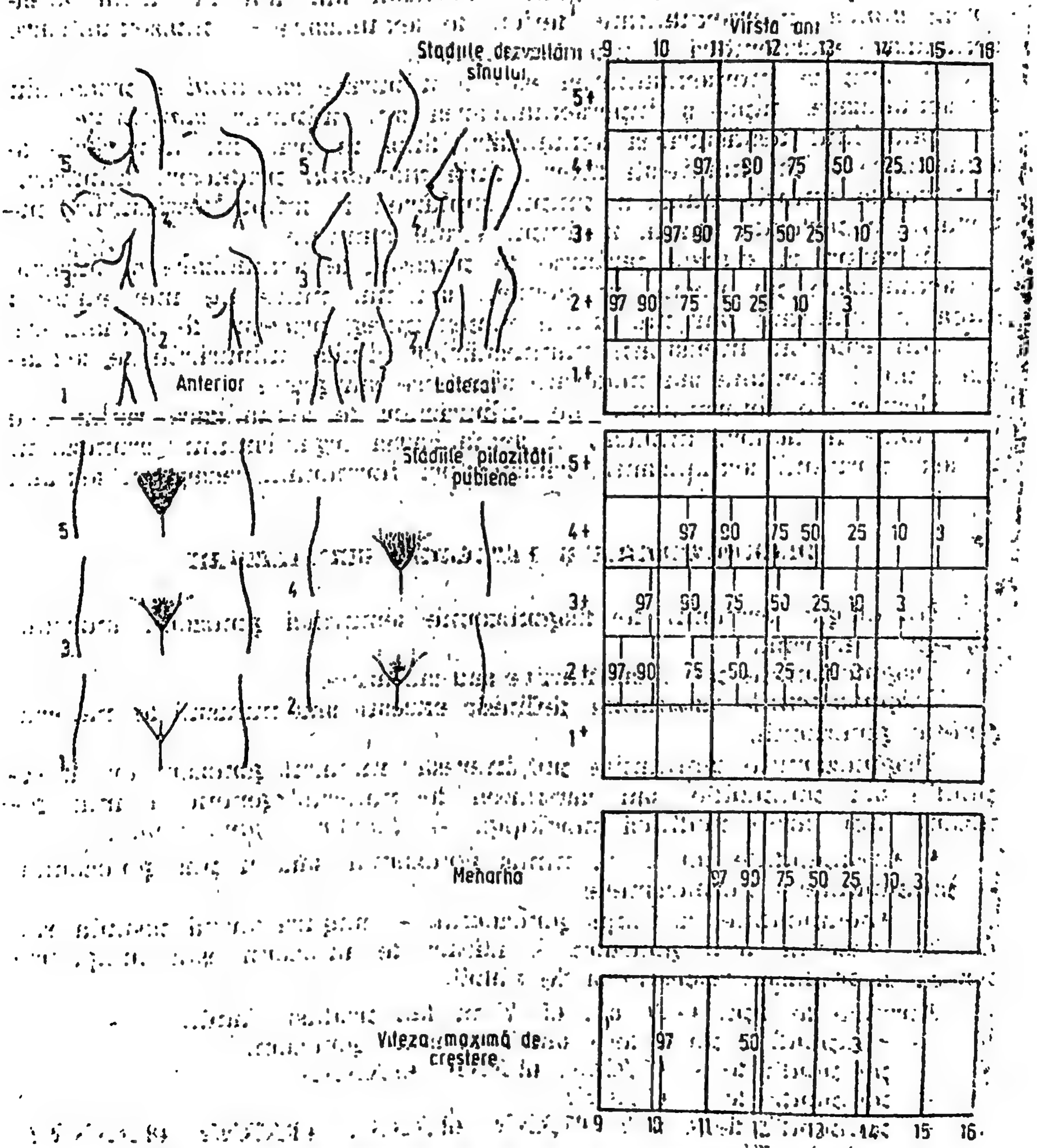


Fig. 193. Stadiile pubertății la fete cu distribuția la % după vîrstă.

Dezvoltarea sînului. La bărbat sînul este nedezvoltat. Mamelonul este mic dar evaginat, iar areolele au diametrul relativ mic. Şi mamelonul şi areolele sînt intens pigmentate. La femeie v. pag. 352 şi fig. 193.

ETIOPATOGENIA TULBURĂRILOR DE SEXUALIZARE

Factorii implicaţi în sexualizarea organismului sînt: factorii sexualizanţi propriu-zişi (cromozomii de sex şi hormonii sexualizanţi), transportorii hormonali şi receptorii sexuali.

Afectarea oricăruia din aceşti factori împiedică desfăşurarea normală a procesului de sexualizare.

Patologia sexualizării se poate manifesta sub una din următoarele *forme clinice:* intersexualitate, deficit de sexualizare = hiposexualizare, sexualizare excedentară = hipersexualizare.

În timp ce intersexualitatea este o tulburare *calitativă* a procesului de sexualizare, hipo- şi hipersexualizarea sînt tulburări *cantitative.*

Dată fiind desfăşurarea sexualizării după un orar fix, tulburările de sexualizare se pot manifesta diferit, după *momentul* producerii tulburării: în perioada embrio-fetală, în timpul copilăriei, în timpul desfăşurării pubertăţii; în perioada adultă, în timpul vîrstei înaintate.

În raport cu *etapele* parcurse de procesul de sexualizare tulburările de sexualizare pot afecta: un element sau mai multe ale unei etape; o etapă în totalitate sau mai multe etape; întreg procesul de sexualizare.

Sub aspectul intensităţii manifestărilor clinice tulburările de sexualizare pot fi: atenuate sau moderate şi intense sau grave.

Elementele determinante ale tulburărilor de sexualizare rămîn cele referitoare la factorii implicaţi în sexualizarea organismului: cromozomii de sex, hormonii sexualizanţi, transportorii hormonali, receptorii sexuali.

DISGONOZOMIILE ŞI PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

Etimologic termenul de disgonozomie semnifică gonozomi anormali (*dys*-gr. = anormal).

Disgonozomiile pot fi cantitative sau calitative.

Disgonozomiile cantitative definesc excesul sau minusul de material genetic gonozomial.

Disgonozomiile cantitative pot interesa: numărul gonozomilor (aneuploidie sau poliploidie) sau cantitatea de material genetic a unui gonozom, fapt care-i modifică morfologia — *dismorfie gonozomială.*

• Aneuploidiile pot fi: cu minus gonozomial sau cu plus gonozomial — poliploidiile şi mozaicismele.

— Aneuploidiile cu minus gonozomial — singura formă posibilă este 45, X. Prezenţa unui gonozom X alături de autozomi este obligatorie pentru ca produsul respectiv să fie viabil.

Formele de tipul 44,00 sau 45, Y nu dau produşi viabili.

— Poliploidiile pot fi de X sau Y de ambii gonozomi:
— poliploidii de X: 47,XXX; 48,XXX; 49,XXXX
— poliploidii de Y: 47, XYY;
— poliploidii de X şi Y: 47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; 48,XXXYY; 49,XXXYY.

Scanned with OKEN Scanner

Mozaicismele gonozomiale sînt poliploidii rezultate din prezența în economia aceluiași organism a două sau mai multe linii cromozomiale cu gonozomii diferiți. Modelul lor poate fi foarte variat:

— cu două linii normale dar diferite: 46,XX/46,XY;

— cu două linii una normală alta anormală: cea normală cu minus cromozomial: 46,XX/45,X sau 46,XY/45,X; cea anormală cu poligonozomie: 46,XX/47,XXY sau 46,XY/47,XXY; 46,XY/47,XXX; ambele linii cu poligonozomie: 47,XXX/47,XXY; 47,XXY/48,XXXY; 47,XXY/48,XXYY;

— cu trei linii gonozomiale: două normale — una aneuploidă: 46,XX/46,XY/47,XXY; una normală — două aneuploidii: 46,X/46,XY/47,XXY etc.

Au fost descrise și mozaicuri cu 4 linii gonozomiale diferite și chiar cu 5 linii.

• Dismorfii gonozomiale cantitative: numărul gonozomiilor nu este modificat în schimb este modificată cantitatea de material genetic conținută de un gonozom.

Sînt mai multe tipuri de dismorfii de acest fel: deleția = pierderea unui fragment gonozomial; translocația = lipirea pe un gonozom a unui fragment rupt dintr-un alt cromozom;

— Cromozom în inel rezultă prin ruptura brațelor unui gonozom și apoi sudarea lor. Fragmentele rupte se pierd.

Disgoneziile calitative sînt modificări care se produc în structura intimă, moleculară a gonozomilor.

Unele din aceste modificări afectează genele, producîndu-se dispariția lor, schimbarea locului, înlocuirea etc. Altele sînt modificări mai masive, ca de pildă, „transpoziția" — schimbarea poziției unui fragment în cromozom.

MECANISMUL DE FORMARE A DISGONOZOMIILOR

Disgonozomiile sînt consecința unor accidente survenite în momentele critice ale diviziunilor celulare cum sînt: diviziunile care duc la formarea gameților maturi, primele diviziuni ale oului fecundat, diviziunile care duc la formarea foițelor embrionare, a mugurilor embrionari etc.

• Aneuploidiile sînt o consecință a fecundației dintre un gamet disgonozomic cu un gamet normal sau cu un gamet la rîndul lui tot disgonozomic (fig. 194).

Gameții disgonozomici sînt o consecință a nondisjuncțiilor survenite fie în timpul primei meioze, fie în timpul celei de a doua diviziuni reducționale.

Oul rezultat va avea o aneuploidie care va fi moștenită de toate celulele organismului fiindcă toate derivă din diviziunea sa mitotică.

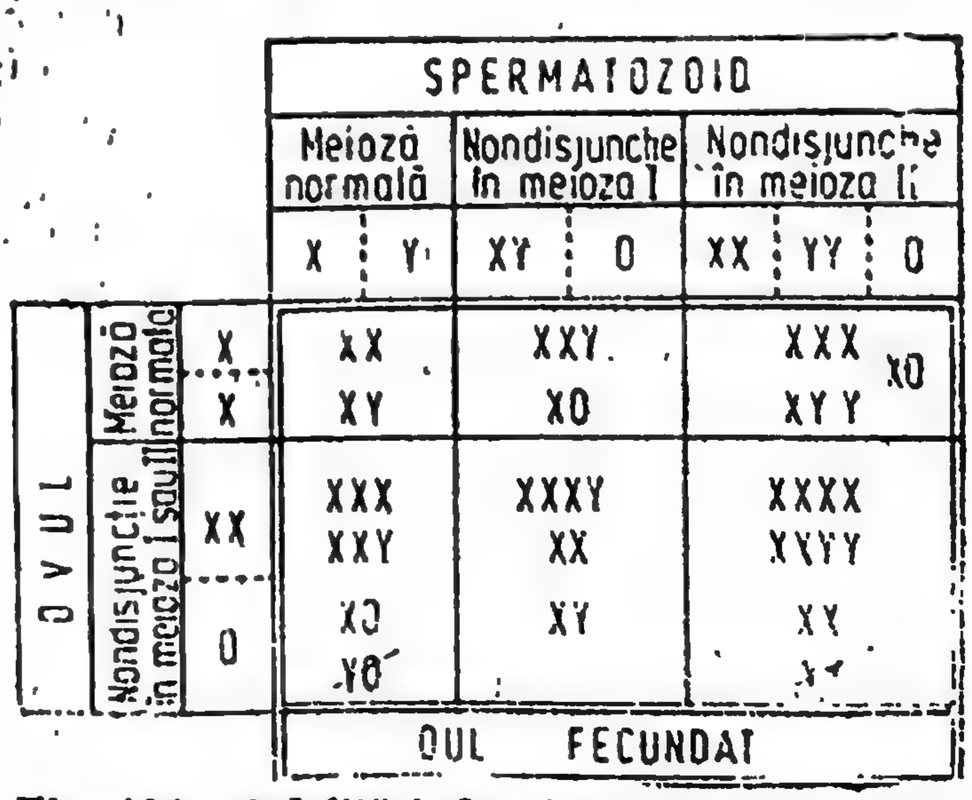


Fig. 194. Modalități de formule gonozomiale ale oului, rezultate din gameți care au suferit nondisjuncții. Modelele YO și YY se elimină ca neviabile. În tabel, posibilitățile care dau formule asemănătoare uneia deja menționată nu se mai repetă.

Scanned with OKEN Scanner

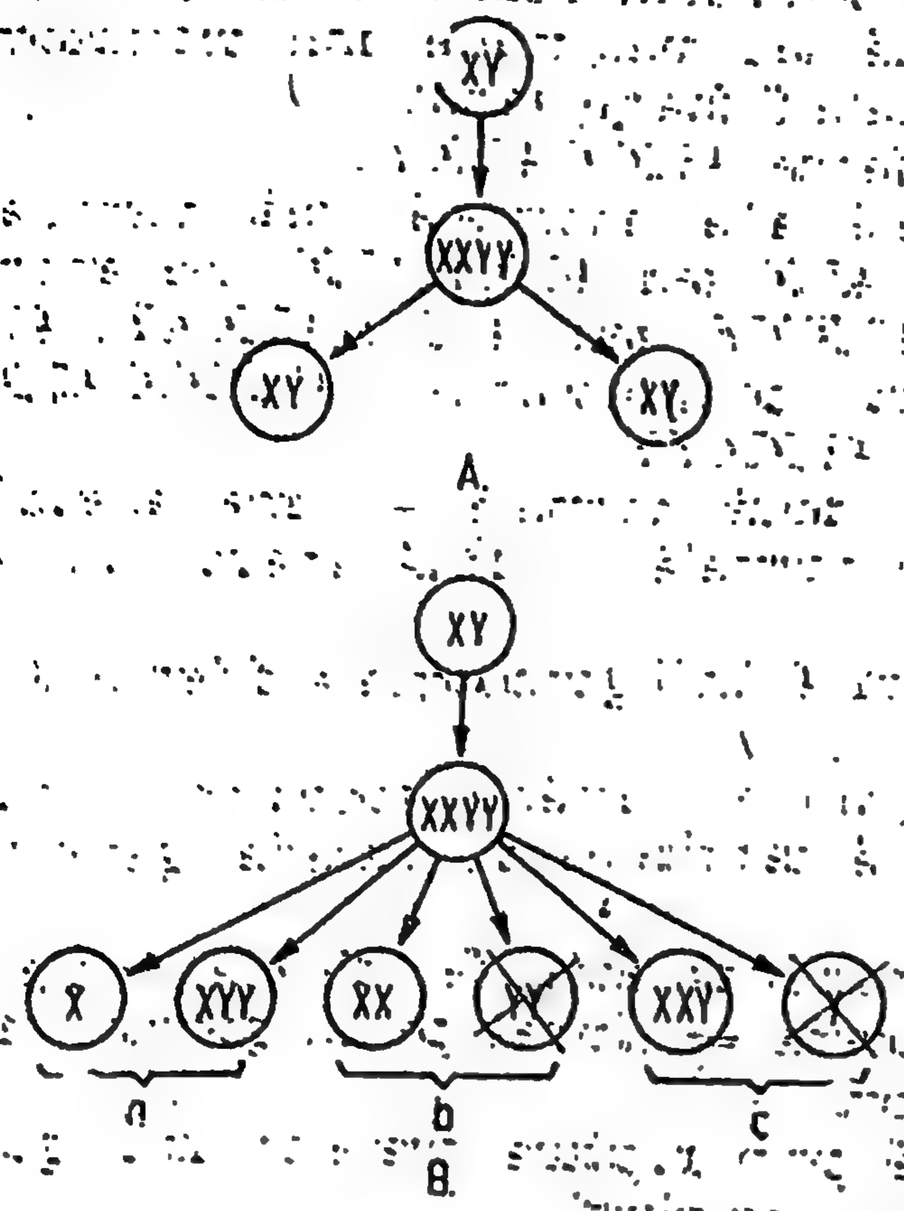


Fig. 195.
A — Diviziunea ecvațională normală a oului;
B — diviziunea ecvațională anormală a oului;
a, b, c — cupluri de celule aneuploide care vor putea lua naștere dintr-un ou *XY* (tipul *YY* și *Y* sînt neviabile).

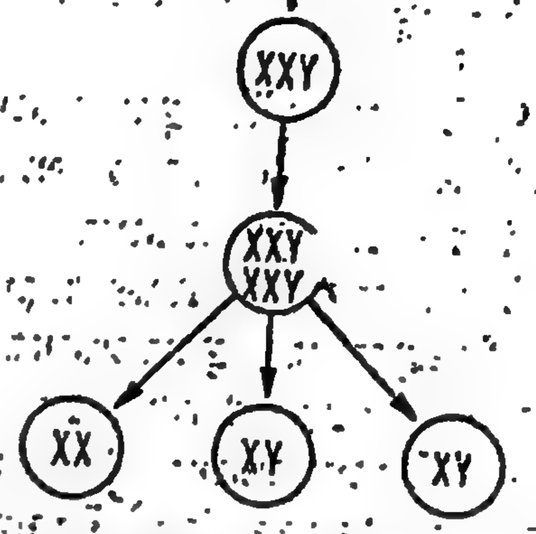


Fig. 196. Mozaicism prin dublă fecundație a ovulului de către spermatozoizii cu gonozomi diferiți.

• Mozaicismele apar ca o tulburare a diviziunii mitotice, tulburare survenită în primele diviziuni ecvaționale ale oului.

Diviziunea ecvațională presupune dedublarea setului cromozomial a celulei mame și apoi înjumătățirea lui, fiecare celulă fiică moștenind jumătate din lotul dedublat (fig. 195, A): dacă înjumătățirea nu se face corect rezultă celule fiice aneuploide, celule care divizîndu-se în continuare normal vor transmite mai departe aneuploidia moștenită. Se creează astfel mai multe linii gonozomiale diferite (fig. 195, B).

— O altă posibilitate de realizare a mozaicismului este dubla fecundație a unui ovul de spermatozoizi cu gonozomi diferiți (fig. 196).

• Dismorfiile gonozomiale cantitative sau calitative se produc de asemenea în timpul diviziunilor de maturație a gameților. Schimbul de material genetic care are loc între cromozomii omologi (crossing-over) prilejuiește pierderi, cîștig sau reconfirmări anormale de material genetic.

DISGONOZOMIILE ȘI PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

Disgonozomiile determină tulburări ale:
— genezei gonadale — *disgonadogeneză* sau *disgenezie gonadală;*
— sintezei hormonilor gonadali — *dishormonogeneză sexoidă;*
— receptorului sexoid — *disfuncție de receptor.*

Disgonadogeneza. Deoarece gonada unisexuată se formează în etape, ea poate fi afectată în fiecare din acestea; se pot produce următoarele tipuri disgenetice:

— *disgenezia progonadală:* gonada nu se formează niciodată; stadiul

Scanned with OKEN Scanner

de progonadă nu este depăşit. În locul gonadei se găseşte o formaţiune alb-sidefie, lungă de cîţiva centimetri, îngustă şi subţire — „streeak-gonade". Microscopic, formaţiunea este fibrozată sau conţine celule mezoteliale, gonocite, fibre conjunctive, nesistematizate;

— *disgenezia ambogonadală:* stadiul de gonadă ambigenă se menţine; evoluţia să iniţiază simultan pe linia corticală — ovar şi pe cea a medulării — testicul, dar nu se desăvîrşeşte. În consecinţă coexistă — împreună sau separate — atît elemente care definesc ovarul (foliculi) cît şi elemente care definesc testiculul (tubi seminiferi). Niciodată însă foliculii sau tubii nu se dezvoltă normal;

— *disgenezia gonadală:* gonada unisexuată se formează dar structura sa este mai mult sau mai puţin compromisă:

— disgenezia orhitică: în formele uşoare structura testiculului este relativ păstrată; tubii seminiferi există, dar membrana lor este îngroşată şi uşor hialinizată, iar celularitatea este formată din celule Sertoli şi celule ale liniei spermatice oprite în diferite stadii ale maturizării. Celulele Leydig, uneori rare, alteori imature, sînt dispersate sau în grămezi. În formele grave tubii seminali au membrana groasă şi puternic hialinizată, cu celularitatea puternic compromisă; celulele Sertoli sînt rare şi imature, iar spermatogoniile — puţine şi imature, blocate. Uneori celularitatea tubulară este complet dispărută, lumenul fiind invadat de hialin: tubi în „ghem de cîlţi", „tubi fantomă", „amprentă tubulară". Celulele Leydig sînt absente sau foarte rare;

— disgenezia ovariană: foliculii există, dar uneori sînt rari sau foarte rari, opriţi în diferite stadii evolutive, uneori formînd chisturi, cu corpi albicans absenţi sau foarte rari, cu capsulă îngroşată, cu stroma proliferată, vase cu pereţi hialinizaţi etc.

Disgenezia gonadală poate interesa în acelaşi fel ambele gonade — disgenezie gonadală simetrică — sau poate fi asimetrică, asimetrie care în forme extreme poate să apară ca „streah-gonadic" de o parte şi gonadă disgenetică controlateral.

Dishormonogeneza sexoidă. Disgenezia gonadei perturbă hormonogeneza ei atît cantitativ cît şi calitativ.

Tulburările cantitative au drept cauză:

— diminuarea parenchimului secretor, datorată în ovar morfodisgeneziei foliculilor, în testicul ţesutului leydigian;

— tulburările de hormonogeneză care, frecvent, interzice formarea hormonilor „tari" eficienţi.

Tulburările calitative schimbă calitatea sexualizantă a gonadei:

— gonada îşi poate pierde forţa sexualizantă normală;

— gonada dobîndeşte posibilităţi sexualizante altele decît cele normale.

Tulburările de biosinteză sexoidă sînt consecinţa unor defecte ale enzimelor implicate în procesul de biosinteză sexoidă.

În principiu orice enzimă implicată în sexoidogeneză — una sau simultan mai multe enzime — poate lipsi sau exista, dar în cantităţi insuficiente: în consecinţă produsul rezultat ca efect al enzimei respective dispare (parţial sau total), în schimb produsul care urma să fie prelucrat de enzima respectivă creşte.

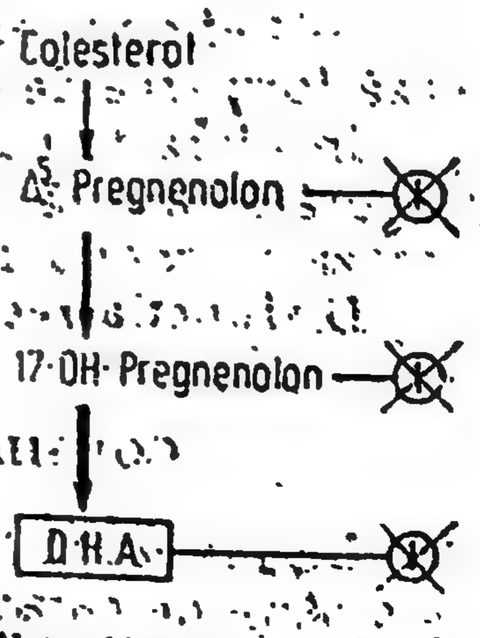


Fig. 107. Consecinţele deficitului de 3-β-01-dehidrogenază.

Scanned with OKEN Scanner

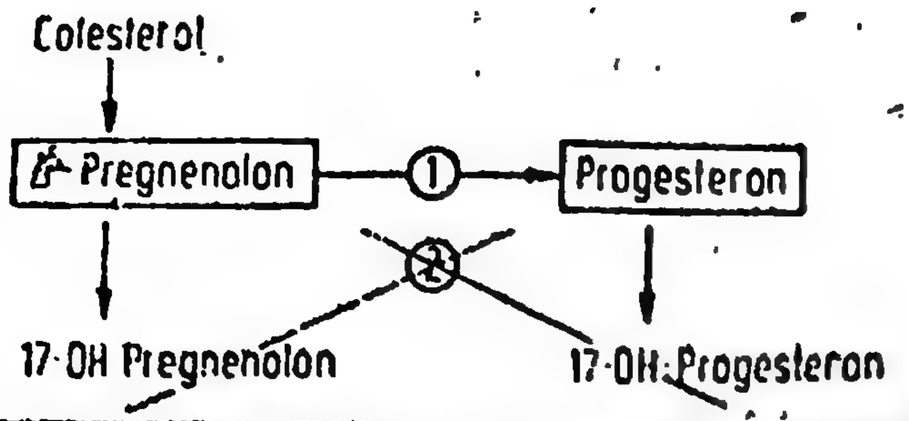


Fig. 198. Consecințele deficitului de 17-hidroxilază.

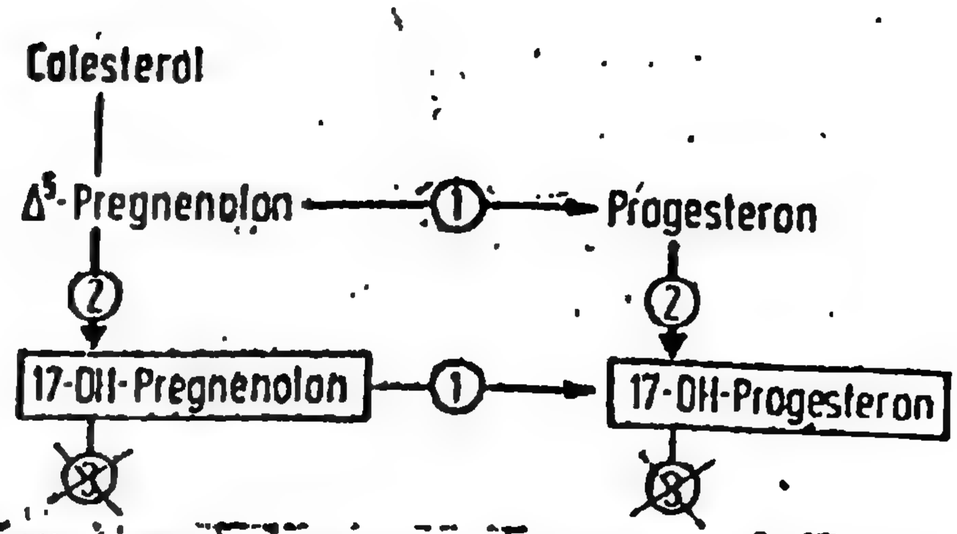


Fig. 199. Consecințele deficitului de 17—20-desmolază.

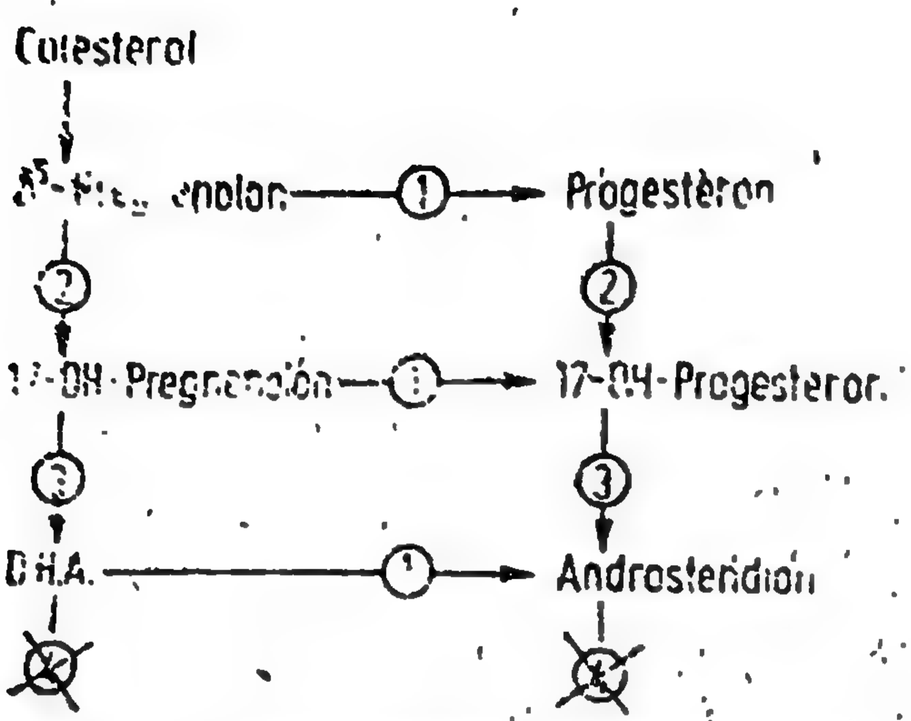


Fig. 200. Consecințele deficitului de 17-cetoreductază.

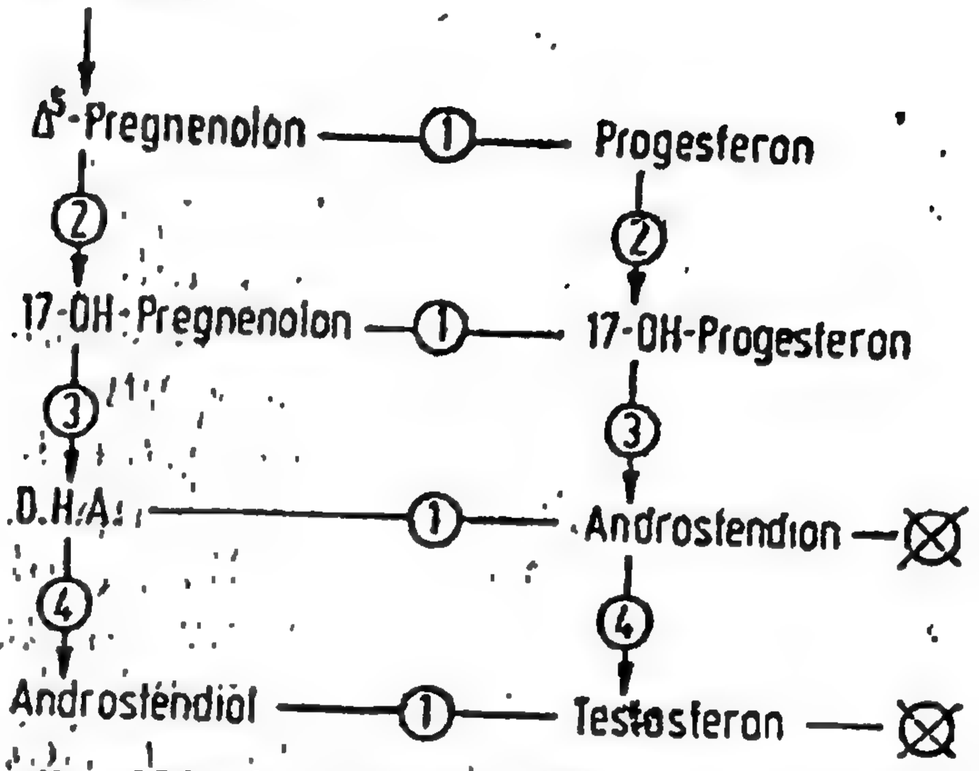


Fig. 201. Consecințele deficitului enzimelor de formare a estrogenilor.

Luînd drept referință schema procesului de sexoidogeneză (v. fig. 179) putem urmări efectele deficitului fiecărei enzime în parte:

— deficitul de 3 β-ol-dehidrogenază: interzice trecerea din calea Δ^5 în calea Δ^4-derivaților. Se formează numai Δ^5-derivați, apărînd în exces secreția de DHA (fig. 197).

— deficitul de 17-hidroxilază blochează biosinteza la nivel de Δ^5-pregnenolon și progesteron. Sînt singurii produși care se pot sintetiza (fig. 198);

— deficitul de 17-20-desmolază permite doar formarea compușilor progesteronici (fig. 199);

— deficitul de 17-cetosteroizi interzice formarea testosteronului (fig. 200);

— deficitul enzimelor de prelucrare a C 18 și de aromatizare anulează formarea de estrogeni (fig. 201).

În afara tulburărilor genetice care duc la deficit enzimatic pot exista tulburări care să determine prezența unor enzime în exces. În acest caz sinteza hormonului controlată de enzima respectivă va fi favorizată.

Disfuncția receptorului sexoid. Vezi pag. 385.

CONSIDERAȚII CLINICE ASUPRA DISGONOZOMIILOR

Disgonozomiile ca factor etiopatogenic al tulburărilor de sexualizare au o serie de caractere care le particularizează:

— ele implică toate nivelurile sexualizării: al inductorilor sexualizanți (gonozomii și hormonii sexualizanți), al transportorilor hormonali, al receptorilor sexoizi;

Scanned with OKEN Scanner

— ele tulbură procesul de sexualizare încă din momentul punerii bazelor sale: edificarea gonadei;

— afectează individul şi specia: individului îi tulbură procesul de sexualizare şi-i interzice perpetuarea; individul este steril, tulburarea apărînd şi dispărînd o dată cu el;

— clinic se pot manifesta ca: variate forme de intersexualitate — în general ca intersexualităţi grave cu afectări ale tuturor etapelor de sexualizare sau ca insuficienţe gonadice, afectînd total sau parţial pubertatea.

ORGANELE PRODUCĂTOARE DE HORMONI SEXUALIZANŢI ŞI PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

Organele producătoare de hormoni sexualizanţi sînt corticosuprarenalele şi gonadele.

Patologia sexualizării determinată de corticosuprarenală a fost tratată la „Patologia corticosuprarenalei".

Patologia sexualizării legată de gonade se poate produce prin:

— afectarea directă a gonadei — tulburări primare;

— afectarea indirectă a gonadei — tulburări secundare.

Tulburările gonadale primare pot fi congenitale sau dobîndite.

Congenitale sînt defectele de formare ale gonadei — disgeneziile — consecinţă a afectării inductorilor gonadogenetici, cromozomii de sex. Ele au fost deja comentate în cadrul disgonozomiilor.

Dobîndite: gonada se formează normal, funcţionează normal dar, cîndva pe parcursul existenţei sale, este lezată de factori infecţioşi, carenţe, traumatisme, intoxicaţii, tumori.

În afara leziunilor tumorale, toate celelalte leziuni gonadale dobîndite sînt distructive. Ele diminuă parenchimul gonadal secretor şi, în consecinţă scad debitul secreţiei.

Tumorile afectează debitul secretor — uneori îl scad, alte ori îl cresc, dar ceea ce este şi mai important, unele dintre ele modifică profilul secreţiei; se blochează sinteza unor produşi finali, se dă prioritate de biosinteză unor produşi intermediari sau unor produşi cu calităţi heterosexualizante genului gonadei care-i produce.

Tulburările gonadale secundare sînt cele în care gonada este cointeresată într-un proces patologic situat în afara sa, dar într-un dispozitiv cu care ea este corelată.

În acest caz leziunea primitivă poate fi:

— într-un dispozitiv aparţinînd sistemului de funcţionalitate gonadal: hipotalamus gonadal sau hipofiză;

— într-un dispozitiv sau factor capabil să deregleze hipotalamusul gonadal, fapt care se va repercuta asupra funcţiei gonadale. Din această categorie fac parte: tulburările tiroidiene, tulburările CSR, tulburările metabolice, dezechilibrul cortical etc.

RECEPTORUL SEXOID ŞI TULBURĂRILE DE SEXUALIZARE

Funcţiile receptorului sexoid sînt: de a asigura transportul hormonilor sexualizanţi în celulă, de a converti unii sexoizi „slabi" în sexoizi „puternici", de a converti hormonii de un gen sexual în hormoni de alt gen, de a inactiva hormonii sexualizanţi, de a recunoaşte sexoizi specifici.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste funcţii sînt efectuate pe baza dispozitivului enzimatic cu care receptorii sexoizi sînt înzestraţi genetic. De exemplu, proteina citozolică de transport a androgenilor este în funcţie de gene situate pe gonozomul X; 5-α-reductază, 17-cetoreductaze etc. sînt enzime determinate de asemenea genetic.

Clinic s-au izolat forme ale sexualizării patologice determinate de absenţa totală sau parţială a proteinei citozolice de transport sexoid; alte forme clinice au fost identificate ca fiind datorate deficitului de 5-α-reductaze; altele deficitului combinat de transportor citozolic şi 5-α-reductază etc.

Frecvent unele disgonozomii asociază disgeneziei gonadale pe care o produc şi disfuncţia de receptor sexoid. Este motivul pentru care în aceste cazuri terapia substitutivă cu hormoni sexoizi respectivi *nu dă rezultat.*

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

B. IONESCU

In clinică patologia sexualizării se manifestă sub trei aspecte majore: intersexualitate, sexualizare deficitară și sexualizare supranormativă.

La rîndul lui fiecare aspect major se particularizează în multiple forme clinice. Deși cuprinzătoare, această clasificare nu satisface întrutotul necesitatea clinică. Unele tulburări apărute ca prim plan clinic sînt comune mai multor forme clinice și deci dispersate în masa tulburărilor de sexualizare. De aceea este preferabil ca ele să fie tratate ca „sindroame" clinice, categorie din care ar face parte: criptorhidia, ginecomastia, sterilitatea.

INTERSEXUALITATEA

Intersexualitatea definește tulburarea sexualizării caracterizată prin lipsa de consens unigen a sexualizării unui organism gonocoric. Organismul intersexuat posedă și elemente caracteristice sexului femel, dar și elemente specifice sexului masculin sau, unele elemente ale sexualizării sale nu s-au definit nici ca masculine, nici ca feminine, rămînînd într-o stare incertă, ambiguă.

Uneori formele de intersexualitate sînt discrete, nu modifică aparența de ansamblu a unei sexualizări normale și pot trece neobservate; de exemplu, formele atenuate de ginecomastie sau de hipospadias, hipertrofia clitoridiană etc. Alteori însă modificările intersexuate creează o stare de ambiguitate sexuală greu de definit.

Posibilitatea organismului uman de a deveni intersexuat rezultă din însăși modalitățile lui de a dezvolta o sexualizare unigenă; toate structurile organismului care se sexualizează, înainte de a fi masculine sau feminine, sînt fie ambigene, fie ambivalente.

Inductorii sexualizanți — gonozomii și gonadele — factori care în mod normal decid sexualizarea unigenă, includ, la rîndul lor, posibilitatea de a deveni ambisexualizanți.

FORMELE MORFOLOGICE ALE INTERSEXUALITĂȚII

Sexualizarea se efectuează în etape; în fiecare etapă se sexualizează un anumit sector al organismului. De fapt în fiecare etapă inductorii sexualizanți nu fac decît să direcționeze spre o sexualizare unigenă ele-

mentele ambisexuale ale etapei respective; dacă factorii sexualizanți sînt incapabili să opereze sexualizarea unigenă, elementele etapei își manifestă ambigenitatea. În consecință, intersexualitatea se poate manifesta la nivelul fiecărei etape a procesului de sexualizare.

Intersexualitatea genetică. Cea mai definitorie formă a intersexualității gonozomiale o ilustrează mozaicul XX/XY. În aceste condiții progonada ambigenă beneficiază și de factori care induc ovarogeneza (XX) și de inductori orhigenetici (XY) și în consecință va dezvolta simultan gonade de gen diferit.

Alte mozaicisme au de asemenea aspect intersexuat — XX/XXY, XX/XYY etc., dar nu generează gonade ambigene. Ele produc intersexualitate dar printr-un alt mecanism, al disgeneziei orhitice pe care o determină.

Intersexualitatea gonadică. Expresia cea mai tipică a intersexualității gonadice o reprezintă coexistența în economia aceluiași *organ* atît a țesutului ovarian, cît și a celui orhitic — ovotestis.

În alte variante gonadele de sex diferit coexistă în economia aceluiași *organism*, dar sînt separate: ovar de o parte și testicul controlateral, ovar în micul bazin, testicul în scrot și de aceeași parte etc.

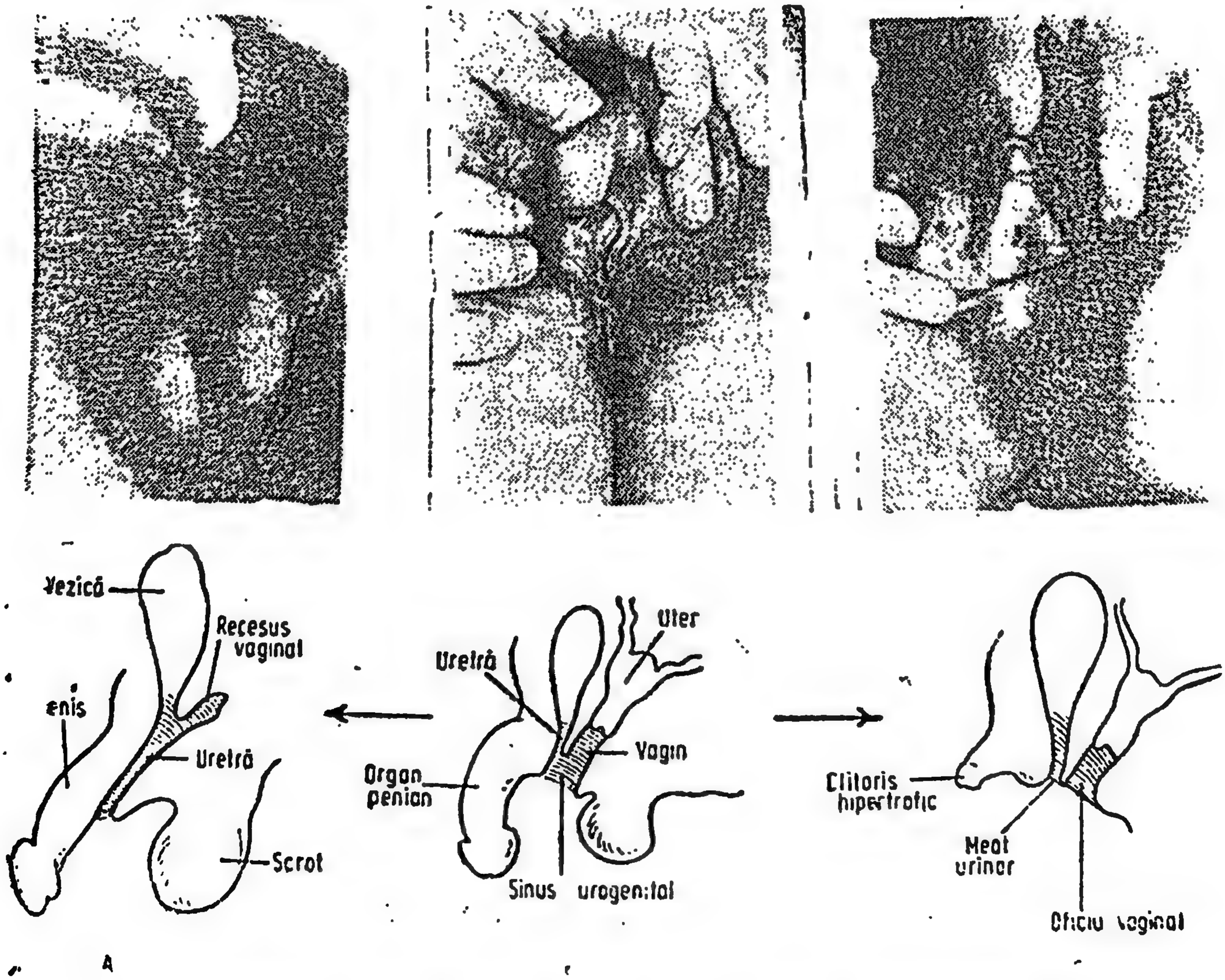


Fig. 202. Intersexualitatea O.G.E. și a sinusului urogenital:
A — forma apropiată de O.G.E. masculine, dar cu hipospadias penian și recesus vaginal; *B* — forma centrală *C* — forma apropiată de O.G.E. feminine, dar cu hipertrofia clitoridiană.

Scanned with OKEN Scanner

— Uneori gonada, deşi unisexuată, include formaţiuni care evocă structuri gonadale ale celuilalt sex: de exemplu, luteinizarea celulelor stromale sau foliculare ale ovarului etc.

Intersexualitatea organelor genitale interne constă în coexistenţa de derivate müllériene cu cele wolffiene combinate în diferite variante; ambele derivate se dezvoltă insuficient, dar egal sau inegal; ambele de aceeaşi parte sau numai de o parte; de o parte O.G.I. de un sex, contro-lateral O.G.I. ale celuilalt sex etc.

Intersexualitatea organelor genitale externe. Între modelul masculin la o extremitate şi cel feminin la cealaltă extremitate se interpune o gamă întreagă de forme de intersexualitate ale O.G.E.

Forma centrală dintre cele două extreme reprezintă forma cea mai caracteristică fiindcă ea îmbină în mod egal elemente de masculinizare cu elemente de feminizare: există un organ penian cu gland diferenţiat şi prepuţ circumferenţial, la baza căruia se află un orificiu, deschidere comună pentru vagin şi uretră; orificiul este înconjurat de o schiţă de labii mici şi de labii mari cu aspect scrotal, găzduind, uni- sau bilateral, testiculul (fig. 202, *B*).

De la această formă către O.G.E. masculine, formele intermediare sînt cu organ penian din ce în ce mai bine dezvoltat, cu tendinţa de dispariţie a sinusului uro-genital şi deschidere a uretrei la extremitatea centrală a glandului. În forma cea mai apropiată de modelul masculin uretra se deschide pe faţa ventrală a penisului — hipospadias penian — sau a şanţului balanic — hipospadias balanic; sinusul uro-genital nu dispare complet, pe traiectul uretrei rămînînd un recesus vaginal (v. fig. 202, *A*).

De la forma centrală către O.G.E. feminine, formele intermediare sînt cu organ penian din ce în ce mai mic şi cu tendinţa de separare completă a ductelor urinare de cele genitale. Forma cea mai apropiată de modelul feminin este cu hipertrofie clitoridiană; orificiul uretral este separat de cel vaginal, dar foarte apropiat de acesta; uneori apar labii mari pliate scrotal sau parţial sudate (labioscrotum) (v. fig. 202, C).

Pentru descrierea aspectului O.G.E. intersexuate se preferă una din clasificările propuse de Prader sau Overzier.

Intersexualitatea neuro-comportamentală (N—C). Ambiguitatea neuro-comportamentală ca fenomen posibil de intersexualitate nu există. Centrii respectivi sau rămîn feminizanţi sau se masculinizează; calea de mijloc nu este posibilă. În schimb sexul N—C poate fi în discordanţă cu restul sexualizării.

Intersexualitatea spaţiului extragenital se defineşte prin coexistenţa unor elemente de apartenenţă feminină cu elemente de apartenenţă masculină sau prin dezvoltarea unor elemente de sexualizare caracteristice unui gen sexual pe un organism aparţinînd altui gen sexual.

— Pentru mascul intersexualitatea extragenitală ar consta în: dezvoltarea predominantă a bazinului faţă de umeri, distribuţia ginoidă a unui panicul adipos bine dezvoltat, ginecomastie etc.

— Pentru femeie: vocea groasă, pilozitatea dezvoltată pe zone caracteristic masculine, hipertrofia clitoridiană, dezvoltarea predominantă a umerilor faţă de bazin etc.

Scanned with OKEN Scanner

MODALITĂȚI DE EXPRIMARE A INTERSEXUALITĂȚII

Etapele sexualizării sînt independente una de alta, dar alcătuiesc împreună o unitate, ansamblul unigen al sexualizării organismului.

In raport cu fenomenele desfășurate în intimitatea unei etape sau cu numărul etapelor afectate pot rezulta numeroase și variate forme de intersexualitate:

— intersexualitatea prin discordanța unor elemente ale unei etape sexualizante (de exemplu ginecomastia sau hipertrofia clitoridiană, elemente din complexul puberal);

— intersexualitate prin discordanța dintre o etapă și restul sexualizării;

— intersexualitatea totală, în economia tuturor etapelor de realizare sexuală (de exemplu, XX/XY, ovotestis, O.G.I. intersexuate, O.G.E. intersexuate, sexualizare puberală ambigenă).

CAUZELE INTERSEXUALITĂȚILOR

Intersexualitățile recunosc două cauze: prelucrarea organismului de către inductori ambisexualizanți și prin carență androgenică.

Intersexualitatea prin ambisexualitate: factorii ambisexualizanți pot prelucra organismul simultan sau succesiv. Ei pot fi endogeni — organismul produce de exemplu și hormoni masculinizanți și feminizanți în cantități eficiente sau exogeni prin aportul din afară a unui hormon heterosexual.

Intersexualitatea prin factori ambisexualizanți este o intersexualitate efectuată activ.

Intersexualitatea androgen carențială se produce pasiv, prin incapacitatea factorilor masculinizanți de a opera masculinizarea unor structuri care altfel evoluiază spre feminizare.

Defectul de androgenizare se poate produce prin:

Incapacitatea testiculului de a elibera în cantități eficiente factorii masculinizanți: testosteronul și inhibina (tabel 39).

Absența testosteronului interzice masculinizarea postgonadală și în consecință O.G.I., O.G.E. și sexualizarea N—C se fac în sens feminin, iar sexualizarea puberală nu are loc.

Deficitul testosteronic permite, dar numai parțial masculinizarea postgonadală: se dezvoltă, dar incomplet, derivate wolffiene, O.G.E. devin intersexuate, sexualizarea N—C se face sau în sens masculin sau în sens feminin, iar masculinizarea puberală este incompletă.

Deficitul de inhibină permite dezvoltarea ductului müllerian și deci intersexualitate de O.G.I.

Asocierea deficitului de testosteron cu deficitul de inhibină duce la O.G.I. intersexuate.

Deficitul receptorului androgenic (tabel 40). Sînt descrise mai multe forme ale defectului de receptivitate:

— *deficitul transportorului citozolic* al testosteronului. Se poate prezenta ca *deficit total*, în care caz deși testosteronul este eliberat în cantități normale rămîne în afara receptorului. În consecință structurile respective — O.G.I., O.G.E, și centrii sexualizării neuro-comportamentale se

Scanned with OKEN Scanner

feminizează și *deficit parțial:* deși testosteronul este eliberat în cantități normale numai o parte este acceptată de receptor și deci efectul său masculinizant este parțial, rezultînd intersexualitatea O.G.I. și a O.G.E., feminizare neuro-comportamentală și masculinizare puberală incompletă;

— *deficitul de 5-α-reductază-testosteron-independentă.* Este reductaza care permite efectul testosteronului la nivelul sinusului urogenital și tuberculilor genitali. Deficitul său interzice total sau parțial masculinizarea O.G.E. care, în consecință, se feminizează sau devin intersexuate. In rest, masculinizarea se operează normal.

Tabelul 39

Dezvoltarea O.G.I. în raport cu secreția de testosteron și inhibina.

Testosteron	Inhibina: Normal	Inhibina: Scăzut	Inhibina: Absent
Normal	♂ W	♀ W•M	♀ W•M
Scăzut	♂ W	♀ W•M	♀ W•M
Absent	Ø	♀ M	♀ M

M = derivate mülleriene
W = derivate wolffiene
Ø = absent

— *deficitul de 5-α-reductază-testosteron-dependentă.* Este reductaza care permite efectul testosteronului asupra tegumentelor scrotale, pilozității pubiene, de pe linia albă, facială, activitatea glandelor sebacee etc. Deficitul său interzice total sau parțial sexualizarea puberală;

— *deficitul asociat de transportor citozolic și 5-α-reductază.* Absența sau insuficiența unuia sau altuia sau a ambilor factori determină numeroase combinații rezultînd tot atîtea posibilități de intersexualitate.

Tabelul 40

Sexualizarea în raport cu tulburările receptorului androgenic

Sex genetic	XY	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
Sex gonadic	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
Sex O G I	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♀	Ø♂
Sex O G E	♂	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♀	♀
Sex N-C	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♀	♀
Sex puberal	♂	Ø	Ø♂	♂	♂	Ø	Ø♂	Ø	Ø♂
	Normal	Absent	Insuf	Absent	Insuf	Absent	Insuf	Absent	Insuf
		Transportor citozolic		5α - reductaza testost - indep		5α - reductaza testost - depend		Receptor eydigian	

Ø = absent Ø♂ = masculinizare incompletă

FORMELE CLINICE ALE INTERSEXUALITĂȚII

In clinica umană stările de intersexualitate sînt clasificate în două mari categorii: hermafroditismul adevărat sau „vera" și pseudohermafroditismul.

Scanned with OKEN Scanner

Diferența dintre cele două forme o face gonada:

— în hermafroditismul adevărat organismul posedă gonade ambigene;

— în pseudohermafroditism gonadele organismului respectiv sînt unigene.

În funcție de sexul gonadei pseudohermafroditismele pot fi: masculine — pentru intersexuații a căror gonadă este testicului și feminine — pentru intersexuații a căror gonadă este ovarul.

Hermafroditismul adevărat (H.V.)

Hermafroditismul adevărat este o formă rară de intersexualitate caracterizată prin: prezența de gonade ambigene parțial funcționale în economia aceluiași organism.

Sexul genetic: formula gonozomială clasică a H.V. este XX/XY, dar ea este extrem de rară. Au fost descrise numeroase alte tipuri de formule: XX; XY; XXY; XX/XXY etc.

Gonadele: în organism se găsesc simultan ovar și testicul. Ele pot coexista într-un singur organ — ovotestis — sau separat. Ovotestisul este de regulă intraabdominal, mai rar în scrot sau labii.

Ovarul este situat în micul bazin și cu totul excepțional ectopic.

Testiculul se găsește în scrot sau labii, dar uneori în canalul inghinal sau abdomen.

Microscopic, atît în ovotestis cît și în gonadele separate, elementele de diagnostic ale sexului gonadal sînt clare: pentru ovar foliculi, uneori în diferite stadii evolutive, uneori corpi albicans, mărturie a unui ciclu folicular complet; pentru testicul: tubi seminiferi cu celularitate, dar cu totul excepțional rari spermatozoizi — și țesut leydigian mai mult sau mai puțin bine dezvoltat.

După modul de combinare a gonadelor se descriu mai multe variante de H.V.:

— H. altern: de o parte testicul, controlateral ovar;

— H. bilateral: ovotestis de ambele părți;

— H. unilateral: de o parte ovotestis și controlateral fie testicul, fie ovar, fie gonadă absentă;

Organele genitale interne sînt intersexuate, dar de formule foarte variate:

— în H. altern: de partea ovarului — derivate mülleriene; de partea testiculului, în raport cu capacitatea funcțională a acestuia, toate variantele de intersexualitate posibile (v. tabelul 39).

— în H. bilateral: de ambele părți — combinații de derivate mülleriene și wolffiene.

— în H. unilateral: de partea ovotestisului — combinații de derivate mülleriene și wolffiene; de partea controlaterală: dacă este ovar sau gonadă absentă — derivate mülleriene; dacă este testicul — derivate wolffiene, mülleriene sau combinate.

Organele genitale externe au în general aspect intersexuat dar aspectul variază în raport cu tipul de H.V.:

— în H. altern bilateral și unilateral cu testicul, O.G.E. sînt intersexuate, dar mai aproape de tipul masculin și excepțional chiar aproape normal masculinizate:

Scanned with OKEN Scanner

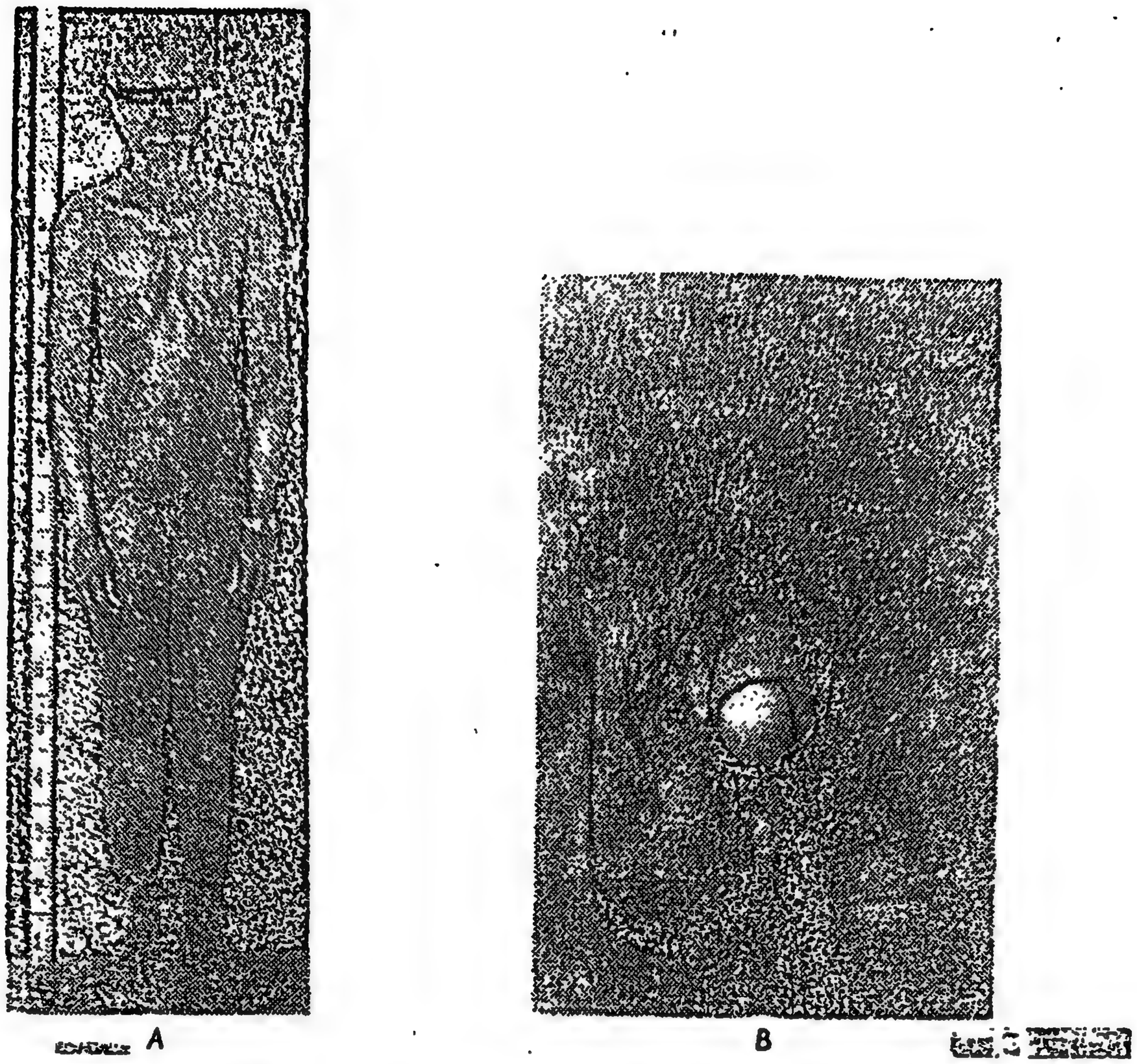


Fig. 203. Hermafrodit „adevărat":
A — aspect morfologic; *B* — O.G.E.

— în H. unilateral cu ovar, O.G.E. sînt intersexuate, dar mai apropiate de tipul feminin.

Sexualizarea neuro-comportamentală este în majoritatea cazurilor feminină.

Sexualizarea puberală în H.V.: în 80% din cazurile de H.V. fenotipul pacienților este feminin; la pubertate au sîni bine dezvoltați și la 1/2 dintre aceștia menstrele sînt mai mult sau mai puțin regulate, dar cu fenomene dismenoreice intense (fig. 203).

Frecvent la 3/4 din cazuri vocea este însă joasă.

Într-un număr redus de cazuri la pubertate dezvoltă caractere sexuale secundare masculine.

Hormonologie H.V.: studiile hormonale din H.V. sînt rare.

17 Cs sînt, în general, asemănători celor de la bărbatul normal dar pot fi și asemănători celor eliminați de femeie.

Estrogenii și pregnandiolul la femeile cu menstră se apropie de valori normale și cu variații ciclice; în rest sînt scăzuți.

Testosteronul plasmatic este scăzut sau foarte scăzut.

Gonadotrofinele sînt normale sau crescute.

Tratament: corecția chirurgicală se aplică conform opțiunii personale și posibilităților reparatorii.

Administrarea de hormoni sexualizanți se face în conformitate cu sexul dorit.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudohermafroditismul feminin (P.H.F.)

Cauza P.H.F. este hiperandrogenizarea organismului femel. Poate fi endogenă sau exogenă.

P.H.F. se poate produce prenatal sau postnatal.

Forme clinice ale P.H.F. *prenatale:*

— endogene: hiperplazia congenitală a reticulatei corticosuprarenale;

— exogene: de sursă maternă prin tumori virilizante ale ovarului sau suprarenalei, iatrogen;

postnatale:

— endogene: ovariene (tumori virilizante și ovarul polichistic virilizant);
corticosuprarenale — tumori;

— exogene.

Particularitățile intersexualității în P.H.F.:

— În P.H.F. prenatale intersexualitatea se manifestă la nivelul sinusului uro-genital și mugurilor perineali, precum și la nivelul caracterelor sexuale secundare.

O.G.I. nu sînt niciodată modificate.

— În P.H.F. postnatale intersexualitatea se manifestă la nivelul caracterelor sexuale secundare și la unele elemente ale vulvei.

P.H.F. prenatale

Hiperplazia reticulatei C.S.R. este consecința defectelor survenite printre enzimele implicate în biosinteza corticoizilor. Ele blochează unele căi de biosinteză și drenează întreaga biosinteză pe calea sexoizilor reticulați.

În consecință se sintetizează prioritar androgeni de tipul DHA și/sau androstendionului. Deși sînt androgeni „slabi", fiind în exces, prin convertire periferică, cresc valorile androgenilor „tari".

Prezența acestor androgeni „tari" într-un organism femel în curs de dezvoltare masculinizează parțial structurile care le sînt abordabile: sinusul uro-genital, mugurii perineali și elementele aparținînd sexualizării secundare. Acestor elemente de intersexualitate li se asociază tulburări caracteristice deficitului enzimatic în cauză astfel:

— deficitul complet de 21-hidroxilază asociază P.H.F. pierderea de sare (tip II);

— deficitul parțial de 21-hidroxilază: P.H.F. fără alte asocieri (tip I);

— deficitul de 11-hidroxilază determină P.H.F. și hipertensiune arterială (tip III);

— deficitul de 3β-oldehidrogenază (Bongiovanni) asociază P.H.F. insuficiență corticosuprarenală (tip. IV).

În **P.H.F. prenatale exogene** hiperandrogenizarea fătului de sex feminim este produsă de o sursă de androgeni de proveniență maternă.

Se incriminează frecvent *luteomul virilizant de sarcină*, tumoare androgen secretantă, dezvoltată pe corpul galben de sarcină.

O altă sursă de androgeni materni care pot influența sexualizarea produsului de concepție femel o constituie *tumorile virilizante ale corticosuprarenalei* sau *hiperplazia reticulatei.*

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentele făcute în timpul sarcinii cu androgeni, steroizi anabilizanți derivați din androgeni, cu unele progestative de sinteză (ethisteron, norethindron) pot de asemenea încărca organismul fetal cu androgeni.

P.H.F. produse de aceste cauze se limitează la intersexualități limitate la sinusul uro-genital și mugurii perineali, apropiate ca aspect modelului feminin; uneori, atunci cînd masculinizarea este mai intensă, apar și fenomene de virilizare pilară.

P.H.F. postnatale

Indiferent de originea și cauza lor au comun sindromul de virilizare — defiminizare cu particularități sau asocieri legate de etiopatogenie.

Sindromul de virilizare-defeminizare este consecința unui exces de androgeni și unei carențe estrogenice.

1. Sindromul de androgenizare sau de masculinizare se manifestă prin:

— virilizare somatică:

- virilism pilar: dezvoltarea, la femeie a unei pilozități pe zone topografice caracteristic masculine (față, linia albă, presternal, periareolar). Pilozitatea corporală de asemenea se intensifică. Firul de păr nou apărut are calitățile firului de păr de la bărbat (gros, viguros, creț, închis la culoare, rezistent);
- acnee, comedoane, hipersecreție sebacee;
- hipertrofie clitoridiană și uneori plicaturarea scrotală a labiilor;
- uneori, modificarea timbrului vocal spre registru grav;
- posibile modificări scheletice de tip masculin (bazin îngust, umeri largi) și dezvoltarea musculară mai ales dacă sindromul de virilizare se dezvoltă în copilărie;
- tegumente groase, aspre;

— virilizare psiho-comportamentală: virare spre agresivitate, dominare, impulsivitate, inițiativă, conducere, dar și sentimente de frustrare, complexe de inferioritate, de invaliditate etc.

2. Sindromul de defiminizare este consecința carenței estrogenice și se manifestă prin:

— tulburări ale ciclului menstrual cu nereguralități care merg spre menstre întîrziate (bradimenoree), întîrziate la 3—4 luni (spaniomenoree), culminînd cu suspendarea lor (amenoree). Uneori întîrzierile menstruale sînt precedate de cicluri scurte (tachimenoree).

Dereglările de ciclu se asociază cu: — tulburări de durată a menstrei (redusă — oligomenoree, prelungită — polimenoree sau menoragii) și cu tulburări cantitative (flux redus — hipomenoree sau abundent — hipermenoree);

— hipotrofie vaginală și involuție uterină;
— hipotrofie pînă la atrofie a glandelor mamare;
— sterilitate primară sau secundară.

Ovarul polichistic virilizant (O.V.P.) este o formă de P.H.F. manifestat printr-un sindrom de masculinizare — defeminizare, produs de transformarea chistică a ovarelor.

Clinic sînt prezente toate semnele sindromului de masculinizare — defeminizare, cu următoarele particularități:

Scanned with OKEN Scanner

A B C

Fig. 204.

A — Pacientă cu ovar virilizant; *B* — aspect macroscopic al ovarului polichistic; *C* — aspect microscopic al ovarului polichistic;

— debut în timpul pubertății sau curînd după, posibil însă și tardiv dar mai rar;

— simptomul dominant este virilismul pilar care este însă moderat, cu evoluție lentă, cu limitare zonală sau plurizonală. Posibile însă și evoluții cu tendință la generalizare și intensitate marcată (fig. 204, *A*).

Examenul ginecologic evidențiază frecvent ovare palpabile, moderat mărite ca volum, uni- sau bilateral, constant sau inconstant.

Testările hormonale:

— 17-Cs normali la limita superioară sau ușor crescuți;

— 17-Cs 3 fracțiuni — fracțiunea A—E constant crescută fie în valori absolute, fie relative,

— androgenii plasmatici înregistrează valori în general crescute pentru femeie, dar sub limitele normale ale bărbatului;

— estrogenii sînt normali la femeile amenoreice, dar cu variații ciclice la cele cu menstre păstrate;

— progesteronul: aceleași constatări ca pentru estrogeni;

— FSH și LH: modificări ale raportului fie prin creștere de LH, fie prin scădere de FSH:

— prolactina este frecvent crescută,

— ecografia poate evidenția ovare chistice, iar laparatomia ovare adesea ușor mărite ca volum, cu capsula groasă și boselată. Pe secțiune apar chisturi numeroase, de dimensiuni variate, situate periferic, sub capsulă sau dispersate în parenchim (fig. 204, *B*).

Examenul morfopatologic al ovarelor pune în evidență modificări interesînd toate elementele structurale ale ovarului:

— capsula: îngroșată și hialinizată;

— stroma: hiperplaziată, cu celule cu aspect luteinic dispuse după o citoarhitectonică schimbată (în reticul, trabecular, radiar sau în cuiburi);

— vascularizația uneori este săracă, alteori bogată, cu vase înmănușate în colagen;

— foliculi primordiali sînt reduși numeric;

Scanned with OKEN Scanner

— corpii albicans sînt rari sau absenți;

— foliculii chistici: teaca de celule granuloase este îngroșată prin hiperplazie celulară, la fel și tecile de celule foliculare (fig. 204, *C*). Celulele dobîndesc aspect de luteinizare.

Deși leziunile esențiale sînt cele descrise, aspectul ovarelor polichistice virilizante se prezintă foarte variat, ceea ce a permis descrierea unor forme considerate particulare: ovarul Stein-Leventhal, ovarul microchistic, ovarul micropolichistic etc. Toate aceste ovare au în comun transformarea chistică a unor foliculi, hiperplazia teco-stromală, luteinizarea celulelor și sindromul de virilizare.

— Hormonogeneza O.P.V.: dozările făcute direct în vena ovariană au arătat estrogeni scăzuți și androgeni crescuți (consemnați de majoritatea datelor din literatură), biosinteza „in vitro" a fragmentelor de ovar în cultură cu precursori marcați au demonstrat că aceste ovare sintetizează cantități apreciabile de androgeni și reduse de estrogeni.

— Alte modificări în O.P.V. Au fost consemnate modificări de transport antrogenic în sensul unei scăderi a capacității de legare a androgenilor și în special, a testosteronului. Există în sindromul O.P.V. o capacitate crescută a țesuturilor de a converti androgenii „slabi" în androgeni „puternici", dar și a androgenilor în estrogeni (ceea ce ar explica estrogeni circulanți normali în ciuda unei scăderi a secreției lor de către ovar).

— Genetica O.P.V. Cromatina sexuală și cariotipul sînt feminine, aparent normale. În familie, la colaterali, descendenți, ascendenți pe linie maternă sau paternă deseori se consemnează, la femei, virilism pilar, iar la bărbați hipertricoză sau hirsutism.

— Patogenia degenerescenței chistice a ovarului. Ovarele chistice au fost descrise în numeroase și variate circumstanțe; leziuni primitive ale ovarului (infecții specifice sau nespecifice, tulburări vasculare etc.), în unele boli endocrine (hipo- sau hipertiroidie, acromegalie, boli corticosuprarenale), în tumori neurologice, după traume psihice etc.

Experimental, suspendarea vîrfului preovulator de LH prin administrare de testosteron determină transformarea chistică a ovarelor.

Deși circumstanțele polichistozei ovariene sînt diverse mecanismul patogenic pare comun: dereglarea secreției de LH/FSH. Cauza acestei dereglări este încă neelucidată. Se incriminează:

— dereglarea primitivă, genetică, a funcției gonadice hipotalamice, antrenînd secundar dereglarea ovarului;

— dereglarea primitivă a funcției ovariene, antrenînd secundar dereglarea hipotalamusului gonadal;

— exces de secreție androgenică a corticosuprarenalei precedînd de puțin pubertatea și capabilă să anuleze vîrful medio-clinic al secreției de LH;

— exces de conversie periferică în androgeni — consecință a unui defect genetic — exces androgenic cu repercusiuni asupra secreției de LH.

Tratament. Obiectivele tratamentului sînt:

— scoaterea din funcție a ovarului. Se poate realiza prin blocarea medicamentoasă (antiovulatorii) și diminuarea cantității de parenchim ovarian secretor prin decorticarea parțială a ovarelor;

— anularea efectului periferic a androgenilor prin administrarea de substanțe antiandrogenice (de exemplu, cyproteron acetat).

Scanned with OKEN Scanner

În formele ușoare și recente este de preferat tratamentul medicamentos. Rezultatele nu se pot sconta decît după cel puțin 6 luni și sînt, în general, mediocre.

Dacă se face decorticarea parțială a ovarelor trebuie să se instituie și tratamentul de supresie ovariană pentru a se evita formarea de noi chisturi.

Sindromul de virilizare mixt, suprarenovarian. Înrudirea embriologică dintre ovar și corticosuprarenală, biosinteza sexoidă asemănătoare și sistemele de funcționalitate cuplate fac posibilă antrenarea ambelor organe în procese patologice comune sau inducerea patologiei dintr-un sistem în sistemul conex.

În consecință, sindromul de virilizare poate fi consecința hiperandrogenizării simultane ovariene și corticosuprarenale.

Asocierea este suspicionabilă dacă clinic există fenomene de virilizare, tulburări metabolice și ovare palpabile și dacă, pe lîngă fracțiunea A—E crescute, sînt crescute și/sau fracțiunile DHA și 11 oxicetosteroizi.

Tratamentul: cînd cauza este primitiv ovariană tratamentul ei trebuie să reechilibreze funcția suprarenală; cînd cauza este prioritar suprarenală tratamentul se va adresa și suprarenalei și ovarului.

Tumorile virilizante ale ovarului. O serie de tumori ovariene au particularitatea de a converti biosinteza ovariană spre androgeni. Din această categorie fac parte: arenoblastomul, ginendroblastomul, luteomul masculinizant, tumoarea Berger etc.

Clinic. Sindromul de virilizare-defeminizare are o serie de particularități:

— virilismul pilar debutează brutal și are tendință de a se dezvolta rapid în areal și intensitate. În areal se extinde devenind generalizat; mai rar rămîne cantonat zonal. În intensitate dobîndește valențe de hipertricoză (pilozitate deasă, dar limitată la zonele normal acoperite de păr) sau de hirsutism (pilozitate deasă și depășind limitele de întindere a pilozității normale);

— seborea și acneea sînt notabile;

— virilismul somatic este de asemenea accentuat: îngroșarea vocii, dezvoltarea musculaturii scheletice etc.

Examenul ginecologic evidențiază ovar palpabil sau mult mărit.

Ecografie: în zona ovariană ecouri reflectate pe suprafața mai mare decît ovarul.

Hormonologic se înscriu valori crescute ale androgenilor plasmatici, în special ale testosteronului, ale 17 CS și ale fracțiunii A—E a 17 CS.

Tratament: extirparea ovarului tumoral și apoi tratament substitutiv estrogeno-progesteronic.

Sindromul de virilizare iatrogen. Anumiți hormoni administrați în scop terapeutic pot fi virilizanți. Din această categorie fac parte: testosteronul, derivatele anabolizante ale androgenilor, progesteronul și progestativele, unele produse antiovulatorii etc.

Capacitatea virilizantă a produșilor respectivi este o proprietate intrinsecă a lor, dar punerea ei în valoare este în raport cu „predispozițiile" organismului receptor: unele organisme le inactivează și elimină, altele

Scanned with OKEN Scanner

însă au o rată crescută de convertire a unor precursori sau produși puțin activi în compuși androgenizanți eficienți.

Clinic, androgenizarea iatrogenă își limitează simptomele la dezvoltarea unui virilism pilar mai mult sau mai puțin accentuat.

Pseudohermafroditismul masculin (P.H.M.)

P.H.M. este o intersexualitate cu gonadă masculină dar, deși testiculul există, organismul este incapabil de a se masculiniza. Faptul este datorat fie deficitului factorilor masculinizanți eliberați de testicul (testosteron și inhibină), fie deficitului receptorului sexoid.

Aceste două modalități pot surveni izolat sau împreună, fiecare dintre ele poate fi totală sau parțială, cu sau fără alterări ale structurii orhitice. Sînt tot atîtea posibilități care, izolat sau combinate, survenind în perioada critică — de masculinizare activă a unor structuri altfel feminizabile — nasc tot atîtea forme de P.H.M.

Clasificarea lor este dificilă. Au fost propuse clasificări bazate pe:

— tipul alterațiilor cromozomiale (de exemplu, intersexualități cu gonozomi normali, cu mozaicisme sau cu translocații, delații etc.);

— tipul alterației morfologice a testiculului (de exemplu, disgenezii orhitice de tipul: „pur", „mixt", monoorhitic etc.);

— tipul defectului enzimatic (de exemplu, intersexualități de tip deficit desmolazic sau de 17-hidroxilază etc.);

— tipul defectului de receptivitate periferică (de exemplu, intersexualități prin lipsa 5-reductazei etc.);

— morfotipul somatic (de exemplu, P.H.M. cu fenotip masculin, cu fenotip feminin sau cu fenotip intersexuat).

De fapt, schimbînd criteriul de clasificare, se pot face numeroase clasificări, dar nici una dintre ele nu este pe deplin satisfăcătoare: disgeneziile presupun tulburări enzimatice de biosinteză; disgonozomiile determină tulburări de sexualizare; alteori însă cariotipul este normal etc.

În lipsa unor criterii judicioase de clasificare vom încerca să facem o grupare a P.H.M. pe cauze.

P.H.M. prin erori de biosinteză. Sînt P.H.M. în care erorile de biosinteză interesează ambele organe sexoidogenetice, corticosuprarenale și testicul. Din această cauză unele P.H.M. se însoțesc de tulburări mai mult sau mai puțin grave ale corticosuprarenalei.

De asemenea, aceeași enzinopatie, în raport cu intensitatea deficitului său, determină grade diferite de intersexualitate.

P.H.M. apar în cadrul deficiențelor de: 20—22-desmolază sau 22-hidroxilază; 3 β-hidroxildehidrogenază; 17-hidroxilază; 17—20-desmolază; 17-cetoreductază.

În toate aceste deficiențe (tabel 41) tipurile de intersexualitate care pot apărea, deși numeroase, au o serie de trăsături comune:

— sexul genetic este totdeauna masculin (XY), aparent normal;

— sexul gonadic este totdeauna masculin; — testiculul poate fi identificat în abdomen, canalul inghinal sau labii;

— O.G.I. nu dezvoltă niciodată derivate mülleriene; derivatele wolffiene pot lipsi sau pot exista, dar hipoplazice. Deci O.G.I. nu sînt intersexuate;

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 41

	Deficit 20-22-Dezmol.	Deficit 31-OL.-Dehidr.	Deficit 17-Hidroxil.	Deficit 17-20-Dezmol	Deficit 17-Cetored
Sex genetic	xy	xy	xy	xy	xy
Sex gonadic	♂	♂	♂	♂	♂
O G I	W=Ø,♂ M=Ø	W=♂ M=Ø	W=Ø;♂ M=Ø	W=Ø;♂ M=Ø	W=Ø;♂ M=Ø
O G E	♀	♂	♀ ; ♂	♀ ; ♂	♂
Pubertate	Ø	♂	Ø ; ♂	Ø	Ø
Hormonal	Δ^4 Deriv=Ø Δ^5 Deriv=Ø LH-FSH=↑	DHA=↑ Δ^5 Deriv=Ø LH-FSH=↑	T=↓ DOC=↑ „E"=↓ P=↓ LH-FSH=↑	T=↓ A-E=↑ 17-OH-P=↑ LH-FSH=↑	T=↓ LH-FSH=↑

W = Wolff — T = Testosteron — P = Progesteron
M = Müller — DOC = Deoxicorticosteron — ↑ = crescut
Ø♂ = Masculinizare incompletă — A-E Androsteron-Etiocolonolon — ↓ = scăzut
Ø = Sexualizare absentă — „E" = Cortizol

— O.G.E. pot fi feminine în discordanță cu alte elemente ale sexualizării sau intersexuate;

— pubertatea: poate lipsi, poate fi masculină sau deficitară sau cu elemente intersexuate (ginecomastie).

Așadar, în P.H.M. prin deficit enzimatic discordanța sexualizării sau intersexualitatea nu apar decît în etapele de sexualizare ale O.G.E. și puberale.

Deficitul de 20—22-desmolază și 3 β-hidroxildehidrogenază se însoțesc de insuficiența suprarenală decompensată sau parțial compensată, la care, în cazul deficitului de 17-hidroxilază se adaugă hipertensiunea arterială.

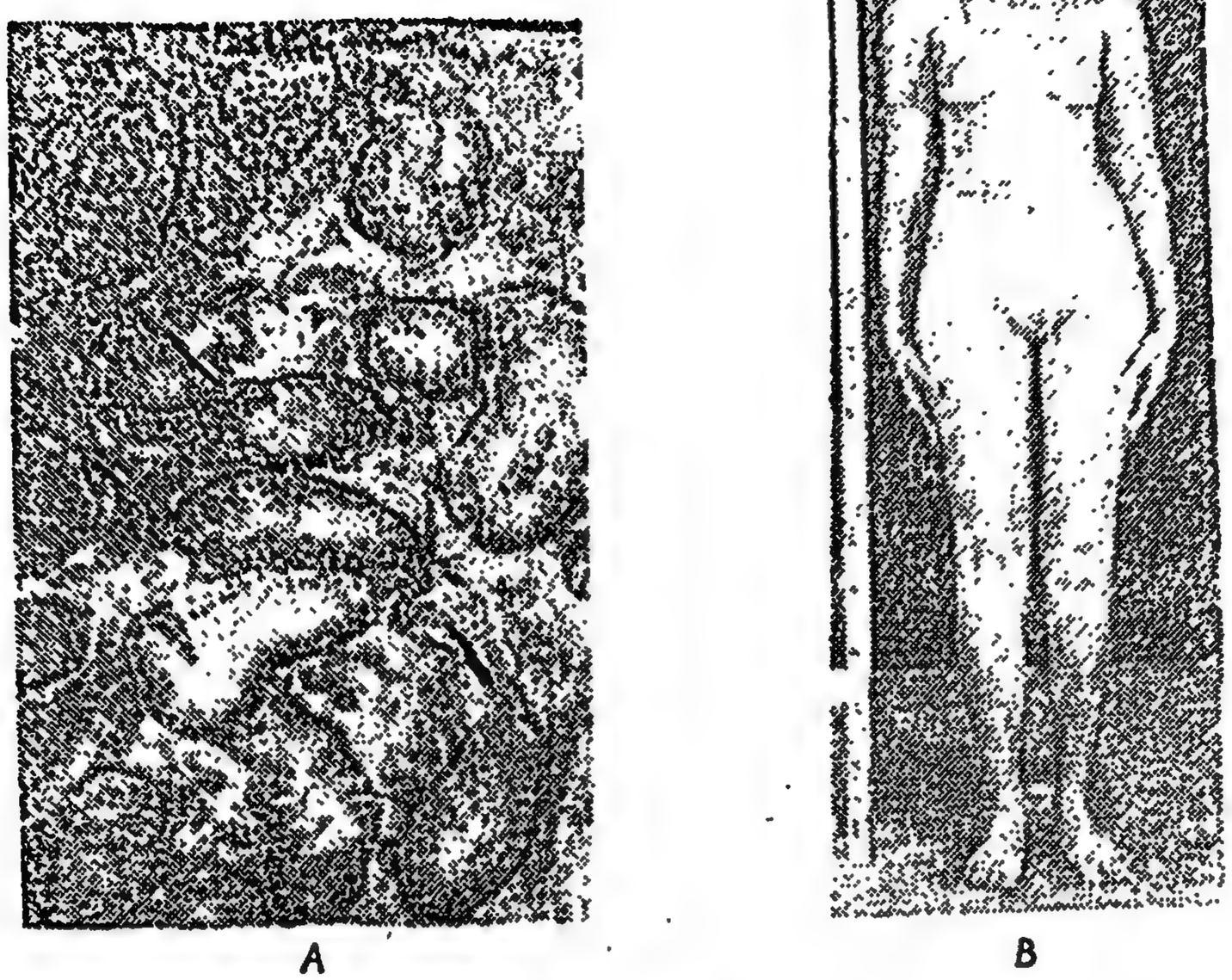
Diagnosticul diferitelor forme se face exclusiv pe baza determinărilor hormonale (tab. 3).

P.H.M. prin disfuncție de receptor. Unele aspecte ale acestor disfuncții de receptor au fost deja comentate (v. p. 385). În cele ce urmează vom face doar considerații clinice;

Disfuncția transportorului citozolic pentru testosteron are următoarele trăsături comune:

— sexul genetic este masculin (XY) aparent normal;

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 205.

A — Aspect microscopic al testiculului în testicul feminizant; *B* — fenotipul într-un caz de testicul feminizant.

— sexul gonadic este masculin — testicul (fig. 205, A), iar *testosteronul* circulant este în valori normale; lipsind total transportul citozolic el nu pătrunde în celula receptoare și în consecință:

— O.G.I., O.G.E. și sexualizarea N—C se perfectează în sens feminin (tabel 40);

— pubertatea are ca unic fenomen de sexualizare creșterea sînilor. Pilozitatea sexuală (pubiană, axilară) este absentă (fig. 205, B).

Estrogenii au fost găsiți în valori apropiate de cele ale femeii adulte normale: sînt atribuiți conversiei periferice a testosteronului. Această formă de P.H.M. a fost descrisă în literatură sub denumirea de *„testicul feminizant“* și este considerat ca *„formă completă“*. Se cunoaște și sub denumirea de „sindromul femeilor fără păr“.

Defectul se transmite ereditar, recesiv legat de gonozomul X.

Același defect — deficit al transportorului citozolic pentru testosteronă — dar *parțial*, lasă testosterona să pătrundă în receptor dar în cantități sub valoarea eficienței totale. Sînt forme asemănătoare cu forma completă a testicului feminizant dar cu intersexualități mai extinse — și la nivel de O.G.I. și de O.G.E. și cu fenomene puberale de masculinizare dar deficitare. Sînt formele de *„testicul feminizant imcomplet“* de asemenea transmisibilă ereditar recesiv legată de X (tabel 40).

Deficitul de 5 α-reductază — testosteron-independentă. 5 α-reductaza testosteron-independentă prezentă la nivelul sinusului urogenital și mugurilor perineali transformă testosterona în Dihidrotestosteronă hormonul

Scanned with OKEN Scanner

de masculinizare al acestor structuri. Atît deficitul total cît şi cel parţial afectează numai etapa sexualizării O.G.E. care rămîn feminine sau intersexuate (v. tabel 40).

Deficitul de 5-α-reductază — testosteron-dependentă. 5-α-reductaza testosteron-dependentă este prezentă la nivelul tegumentelor pe care se dezvoltă pilozitatea sexuală a bărbatului. Deficitul ei total sau parţial face ca pilozitatea respectivă să fie absentă sau prezentă dar deficitară.

Asocieri ale diferitelor modalităţi de disfuncţie de receptor. Deficitele de transportor citozolic (totale sau parţiale) se pot asocia cu una sau ambele deficite de 5-α-reductaza (care la rîndul lor pot fi totale sau parţiale), generîndu-se nenumărate forme de P.H.M. (v. tabel 40).

— Caracteristica principală a acestor forme în care este implicat receptorul androgenic în exclusivitate este prezenţa testosteronei în valori normale.

Dintre multiplele forme posibile Reifenstein a descris un sindrom care îi poartă numele şi care este caracterizat prin: sex gonozomial masculin aparent normal (XY), gonadă masculină; O.G.I. masculine normale sau hipoplazice; O.G.E. ambigue spre tipul masculin; caractere sexuale puberale, dar frecvent ginecomastie (fig. 206).

Disreceptivitatea leydigiană este o formă de disfuncţie de receptor limitată exclusiv la nivelul celulelor Leydig. În aceste condiţii celulele Leydig nu răspund (total sau parţial) la stimulul LH; secreţia de testosteron este nulă sau sub limitele eficienţei.

Absenţa testosteronului face ca sexualizarea etapelor postgonadale să se perfecteze în sens feminin, iar sexualizarea puberală să nu aibă loc; secretat sub limitele eficiente se produce o intersexualitate numai a O.G.E., iar masculinizarea puberală este deficitară (v. tabel 40).

P.H.M. orhidisgenetice. Disgeneziile orhitice, erori de formare ale testiculului, includ prin însăşi natura lor o dublă leziune; morfologică

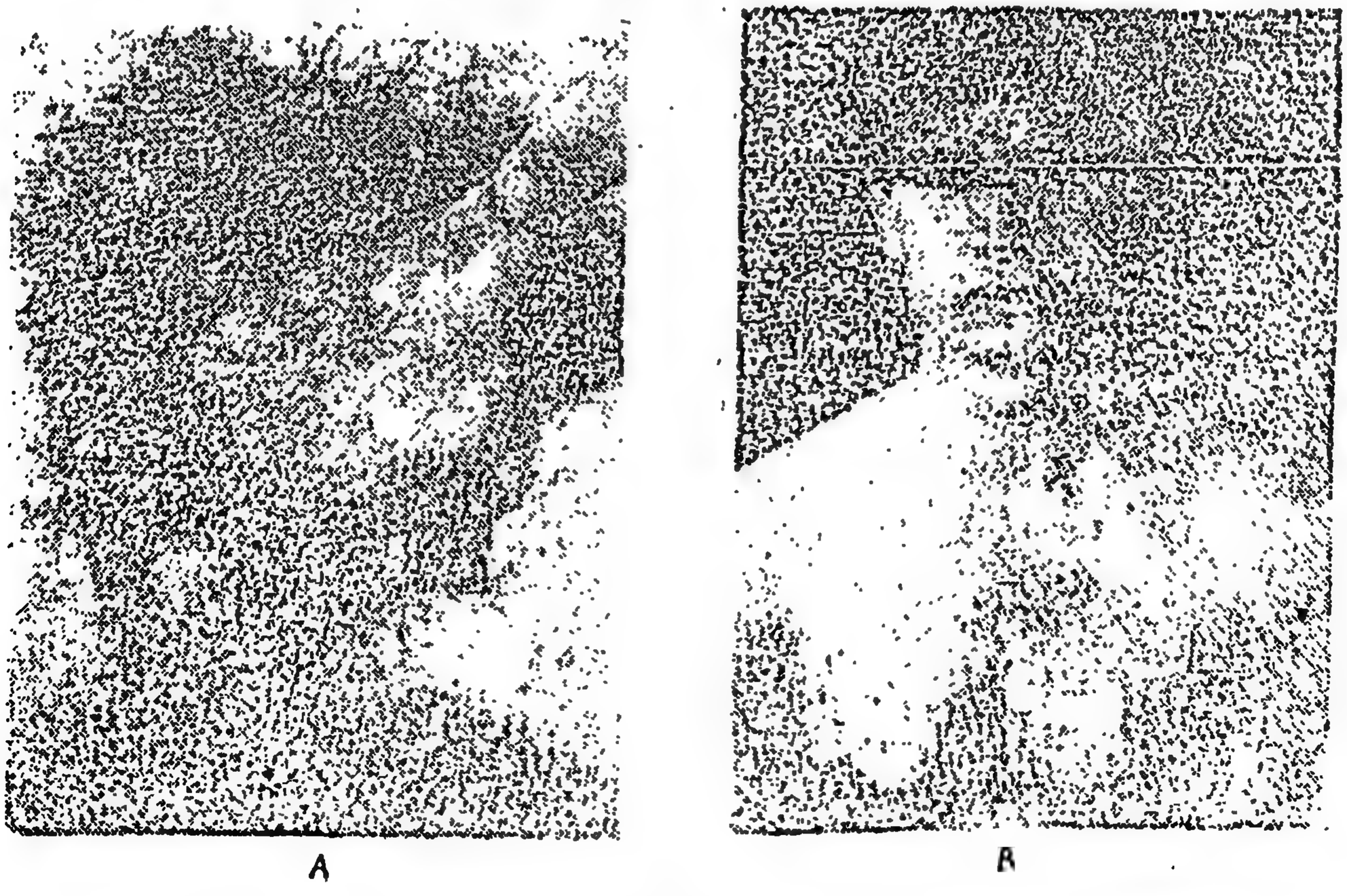


Fig. 206.

A — O.G.E. ambigui, dar spre tip masculin; *B* — fenotipul cu note ginoide (ginecomastie).

Scanned with OKEN Scanner

— dismorfogeneza și funcțională — dishormonogeneza.

— *dismorfogeneza orhitică.* Testiculul disgenetic dezvoltă cu regularitate leziuni morfologice care îi alterează toate elementele structurale;

— tubii seminiferi sau membrana îngroșată, cu proces de sclero-hialinizare care tinde să invadeze lumenul, cu celularitatea compromisă în diferite grade. De regulă și, fără excepție, testiculele disgenetice nu formează spermatozoizi maturi: indivizii respectivi sînt sterili.

Procesul de lezare tubulară poate fi atenuat sau foarte intens pînă la hialinizarea totală a tubului (tubi „fantomă", în „ghem de cîlți", „amprentă");

— țesutul interstițial se poate prezenta cu celule Leydig imature, puține și dispersate sau în grămezi.

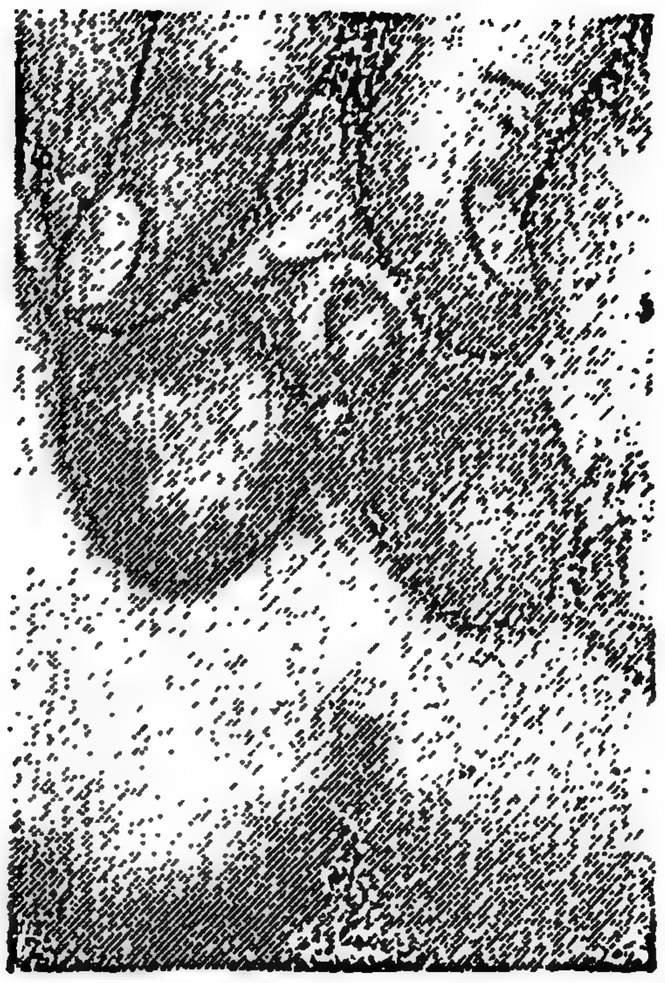


Fig. 207. Organe genitale externe intersexuate.

— *Dishormonogeneza orhitică* implică dishormonogeneza printr-un dublu mecanism; diminuarea cantității de parenchim secretor și tulburarea procesului de biosinteză prin afectări enzimatice.

Ambele mecanisme duc la același rezultat: diminuarea pînă la anularea hormonilor masculinizanți ai testicului.

Disgeneziile gonadale afectează testiculul din momentul formării sale. În consecință, insuficiența orhitică poate afecta procesul de masculinizare în toate etapele postgonadale sau numai în anumite etape, după cum cantitatea testosteronului atinge sau nu valoarea necesară masculinizării structurii respective.

Intersexualitățile orhidisgenetice sînt deci intersexualități androgen- și inhibin-carențiale:

— O.G.I. sînt intersexuate numai într-o singură circumstanță: absența inhibinei. În rest ele sînt absente, masculine hipoplazice sau normale;

— O.G.E. sînt totdeauna intersexuate: cu predominanță de masculinizare, de feminizare sau echilibrat (fig. 207).

— sexualizarea puberală poate fi: absentă, intersexuată (cu ginecomastie) sau masculină, dar deficitară.

Tipurile de P.H.M. orhigenetic sînt tot atît de numeroase cîte combinații se pot face între cei doi factori masculinizanți ai testicului (testosteronul și inhibina), intensitatea deficitului, etapele de sexualizare.

Sfera P.H.M. orhidisgenetice ar putea surbordona și P.H.M. incluse în categoria enzimopatiilor și chiar pe acelea de receptor.

Din totalul P.H.M. selecționăm cîteva forme:

• *Disgenezia orhitică pură XY* se caracterizează prin:

— sex gonozomial: masculin (XY), aparent normal;

— gonada absentă: streah-gonade cu structură fibroscleroasă;

— O.G.I. și O.G.E. feminine, dar hipoplazice;

— pubertatea: absentă.

Scanned with OKEN Scanner

Este o formă de P.H.M. în care numai sexul gonozomial este masculin. Gonada nu se formează (probabil XO la nivelul mugurelui gonadal) și în consecință sexualizarea organelor genitale se perfectează în sens feminin.

• *Disgenezia monoorhitică* (disgenezia orhitică mixtă) se caracterizează prin:

— sex genetic: XO/XY; XO/XX/XY; XY etc.;

— sex gonadic: testicul disgenetic unilateral; controlateral gonadă absentă;

— O.G.I.: de partea gonadei absente derivate hipoplazice de ducte mülleriene; de partea testiculului disgenetic O.G.I. intersexuate;

— O.G.E. intersexuate;

— sexualizare puberală: absentă, slabă masculinizare uneori ginecomastie.

• *Sindromul Royer* (dizarmonia gonado-gonoforică", „bărbați cu uter", „P.H. pur intern") se caracterizează prin:

— sex genetic: masculin (XY), aparent normal;

— sex gonadic: testicule disgenetice cu celule Sertoli foarte rare;

— O.G.I.: derivate wolffiene combinate cu derivate mülleriene;

— O.G.E. masculine normal conformate;

— sexualizare puberală: masculină, dar deficitară.

Principii terapeutice în P.H. În cazul intersexualității O.G.E. sexul declarat la naștere este aleatoriu, avînd drept criteriu aspectul predominant al unui sex.

Statistic — de obicei — există concordanță între acest „sex legal" și sexul acceptat de pacient.

Corectarea, la toate nivelurile abordabile, este bine să se facă pînă către vîrsta de 2 ani, vîrstă la care copilul ia cunoștință de sexul organelor genitale.

Plastificarea O.G.E. în sens feminin este mult mai facilă și mult mai reușită funcțional.

La pubertate tratamentul hormonal substitutiv se face cu hormoni izosexualizanți sexului pentru care s-a optat.

INSUFICIENȚA GONADICĂ

Insuficiența gonadică este un „sindrom" caracterizat prin incapacitatea gonadei de a sexualiza.

Ca *intensitate*, incapacitatea poate fi totală — *agonadism* — sau parțială — *hipogonadism*.

Momentul manifestărilor poate fi: prenatal sau postnatal, în timpul pubertății sau tardiv după.

Insuficiențele orhitice prenatale produc intersexualitate și au fost comentate în cadrul P.H.M.

Etiopatogenic insuficiența gonadică se poate produce *primitiv* — prin lezarea directă a gonadei sau *secundar* — prin cointeresarea gonadei într-un proces patologic survenit în afara sa.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic insuficienţa gonadică are o serie de manifestări comune cu unele particularităţi legate de sex, intensitate, moment de manifestare, cauză.

Insuficienţa orhitică poate fi:

— *puberală* — dacă este totală nu apare nici-un caracter de sexualizare. Vocea rămîne infantilă, scheletul păstrează proporţiile juvenile, musculatura nu se dezvoltă, pilozitatea sexuală nu apare, tegumentele se menţin subţiri şi delicate şi în special cele de pe faţă se plisează în cute fine şi dese; penisul şi testiculele rămîn mici; scrotul este mic, nefaldurat şi nepigmentat. Cu timpul paniculul adipos se dezvoltă şi împrumută topografie feminină.

Dacă insuficienţa orhitică este atenuată sexualizarea puberală are loc, dar este întîrziată şi incompletă. De exemplu, pilozitatea este mai rară şi nu acoperă toate zonele de dezvoltare ale pilozităţii masculine, musculatura ceva mai bine dezvoltată, ca şi organele genitale, vocea în schimbare etc.

— *postpuberală;* determină involuţia mai mult sau mai puţin accentuată a caracterelor sexuale dezvoltate cu prilejul pubertăţii: căderea părului sexual, diminuarea maselor musculare, dezvoltarea paniculului adipos, schimbarea vocii.

Insuficienţa avariană poate fi:

puberală; dacă este totală nu apare nici-un element de sexualizare feminină. Sînii nu se dezvoltă, menstrele nu apar (amenoree primară), vulva rămîne orientată infantil, cu labiile mari şi mici palide şi hipotrofice. Dacă insuficienţa ovariană este atenuată feminizarea puberală este întîrziată şi incompletă: sînii se dezvoltă dar rămîn mici, cu areole şi mamelon mici şi palide; menarha apare tîrziu şi ciclurile sînt neregulate cu caracter de spaniomenoree şi apoi amenoree (secundară).

tardivă; determină dereglarea ciclurilor menstruale, amenoree, involuţia sînilor, dezvoltarea spre obezitate a paniculului adipos.

FORME CLINICE ALE INSUFICIENŢEI GONADALE

Insuficienţele ovariene primare

Insuficienţele ovariene primare sînt în majoritatea cazurilor disgenezii ovariene şi numai excepţional distrugeri tumorale sau radice ale ovarului sau extirparea lui chirurgicală de necesitate.

Disgeneziile ovariene deşi apărute încă din perioada dezvoltării embrionare nu devin manifeste decît la pubertate, moment în care ovarul devine necesar pentru feminizarea puberală a organismului.

Disgenezia ovariană pură sau agenezia ovariană:

— sezul gonozomial: feminin (XX) aparent normal,

— sexul gonadic: absent; în locul gonadei — benzi fibrozate anhiste (streak-gonade):

— O.G.I., O.G.E.: feminine dar hipoplazice;

— sexualizare N—C: feminină;

— pubertate: morfotip normal (fără malformaţii), dar nesexualizat — amenoree primară (fig. 208).

Probabil XO la nivelul mugurelui gonadal ceea ce împiedică evoluţia spre ovar şi îi determină involuţia.

Scanned with OKEN Scanner

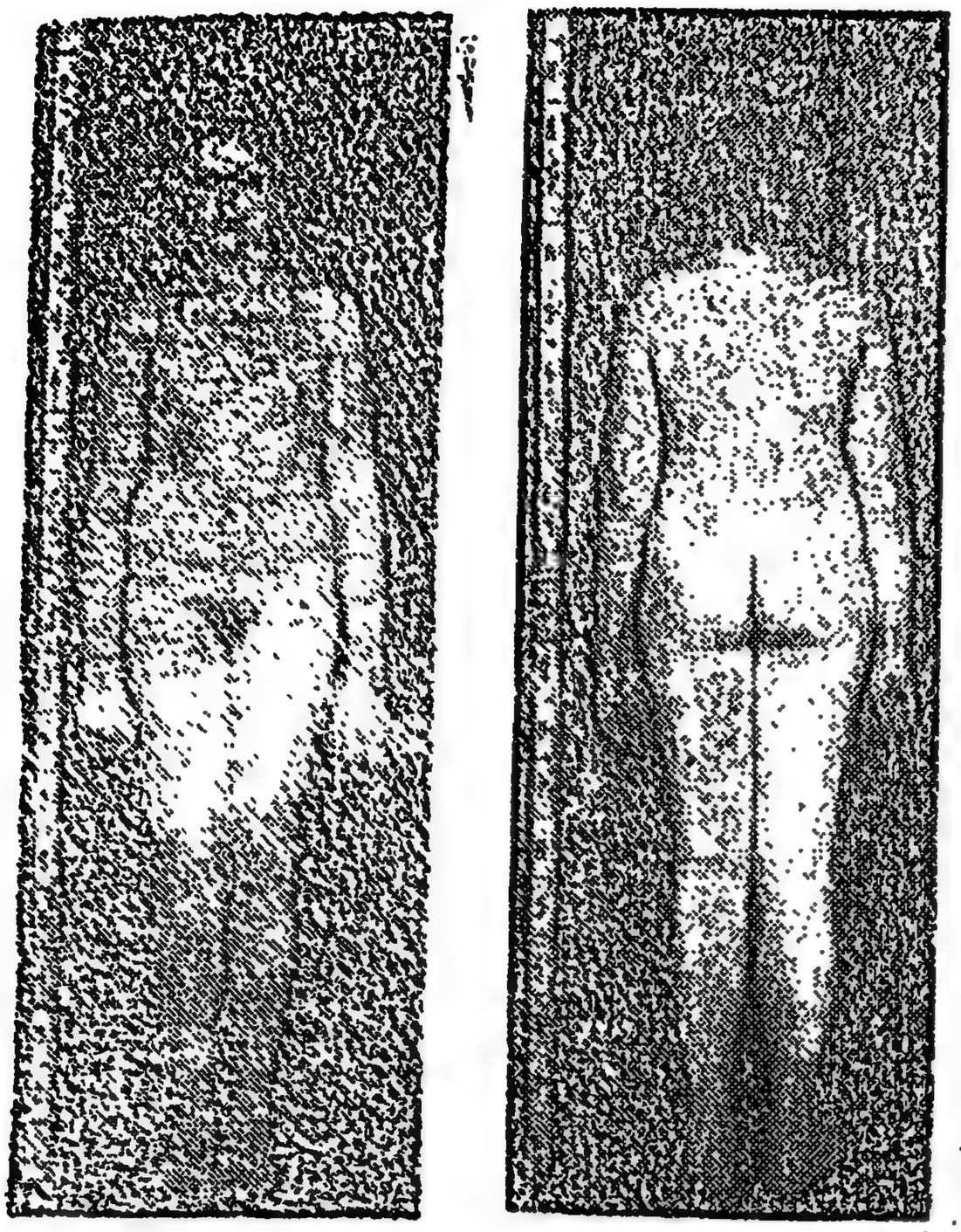


Fig. 208. Disgenezie ovariană pură — morfotip.

Disgenezia monoovariană (disgenezie gonadală mixtă cu ovar):

— sex gonozomial: XO/XX sau XX;

— sex gonadic: ovar disgenetic de o parte: controlateral gonadă absentă (streak-gonade);

— O.G.I., O.G.E., sexualizare N—C: feminine;

— sexualizare puberală: feminină, dar deficitară cu amenoree primară sau secundară, fenomene în raport cu capacitatea feminizantă a ovarului prezent dar disgenetic.

De partea ovarului prezent, dar disgenetic există probabil mozaic de tipul XO/XX; de partea ovarului absent, XO.

Sindromul ovarelor paupere se caracterizează prin:

— sex gonozomial: feminin (XX) aparent normal;

— sex gonadic: ovare, dar cu populație foliculară redusă.

— O.G.I., O.G.E., sexualizare N—C: feminine;

— sexualizare puberală: absentă sau feminină, dar deficitară.

În zestrea genetică a ovarului foliculii sînt deficitari; cu cît cantitatea de foliculi este mai mică cu atît este mai scurtată în timp și capacitatea funcțională a ovarului (menopauză precoce).

* * *

Disgenezia ovariană pură, disgenezia monoovariană și sindromul ovarelor paupere sînt forme de insuficiență ovariană cu *fenotip feminin normal,* lipsit de malformații și care la pubertate nu se sexualizează sau manifestă fenomene de sexualizare puberală deficitară.

Diagnosticul și totodată forma clinică a disgeneziei ovariene nu se poate stabili decît prin cercetarea ovarelor „in situ" și studiul lor microscopic.

Tratamentul acestor forme este substitutiv, estrogen-progesteronic în secvențe pe cît posibile asemănătoare ciclurilor normale.

* * *

Sindromul Turner (fig. 209) în forma clasică asociază:

— sex gonozomial XO;

— sex gonadic: absent (streak-gonade);

— O.G.I., O.G.E.: feminine hipoplazice;

Scanned with OKEN Scanner

— sex N—C: feminin;
— sexualizare puberală: absentă;
— fenotip cu hipotrofie staturală marcată între 136—160 cm) şi multiple malformaţii somatice periferice şi viscerale, intense şi numeroase; *la cap: ochi* îndepărtaţi, oblici, cu epicantus, uneori cu ptoză palpebrală, nistagmus etc.; nas înfundat, urechi jos implantate, pilozitate occipitală şi frontală jos implantată (fig. 209, B); *anomalii buco-dentare:* ogivă palatină, malocluzie, dinţi vicios implantaţi etc.; *gît:* scurt şi gros prevăzut cu un fald tegumentar ca o pelerină care dă gîtului aspect de „sfinx" (pterygium colli); *torace:* larg, excavat, în scut; mameloane îndepărtate; *extremităţi:* scurtarea metacarpianului IV (semnul lui Archibald) şi V (uneori), condrodistrofia platoului tibial şi a condilului femural intern (semnul lui Kosowicz), cubitus valgus etc; *malformaţii viscerale:* cardiovasculare (comunicaţie interatrială, coarctaţia aortei), renale (în potcoavă polichistic, dublu bazinet etc.).

Fig. 209.
A — Morfotip în sindrom Turner;
B — malformaţii faciale în sindromul Turner.

Capacitatea intelectuală este normală, dar cu complexări psihice.
Tratament: corectarea chirurgicală a unor malformaţii şi tratament ovarian substitutiv estrogen-progesteronic.

Sindroame „paraturneriene":
— asemănătoare cu sindromul Turner clasic prin hipotrofia staturală marcată, simptom constant;
— se deosebesc de sindromul Turner clasic prin complement gonozomial variabil: XO/XX; XX (sindrom Ullrich), etc.
— sindrom gonadal variabil: ovare posibil a fi prezente, dar disgenetice, excepţional aproape normale şi chiar sarcină.
— sindrom malformativ variabil: redus numeric, redus ca intensitate, uneori absent.

Sindromul ovarelor afuncţionale:
— sex gonozomial: feminin (XX) aparent normal;
— sex gonadic: ovare de aspect normal, dar cu foliculi opriţi în evoluţie;
— O.G.I., O.G.E.: feminine dar hipoplazice;
— sexualizare N—C: feminină;
— sexualizare puberală: fenotip normal, dar fără sexualizare puberală;
— testele de stimulare ovariană rămîn fără răspuns.
Ovarele sînt deci areceptive la stimulii fiziologici LH—FSH.
Tratament: substitutiv cu hormoni estrogeni şi progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul de castrare este o insuficienţă ovariană gravă survenită la femeia adultă, drept consecinţă a distrugerii ovarelor (tumori, radic, extirpare chirurgicală de necesitate), Determină involuţia caracterelor sexuale dobîndite în timpul pubertăţii:

— suspendarea bruscă a menstrelor (amenoree secundară);

— involuţia sînilor care pierd ţesutul glandular, cu depigmentarea areolei şi a mamelonului;

— hipotrofia vulvei, a vaginului şi a uterului;

— apariţia unor variate şi multiple dereglări vegetative: palpitaţii, tulburări de tranzit, oscilaţii tensionale etc.

Tratament: substitutiv estrogen-progesteronic, sedative, tranchilizante.

Insuficienţele orhitice primare

Unele insuficienţe orhitice primare sînt consecinţa unor disgenezii cu manifestare tardivă; altele — consecinţa unor traumatisme, distrugeri inflamatorii masive, chirurgicală etc.).

Anorhidia tardivă (The vanishing testis = testiculele dispărute) se manifestă prin involuţia caracterelor masculine puberale şi dispariţia testiculelor după ce ele au existat şi au operat activ şi competent masculinizarea în toate etapele sexualizării.

O dată cu dispariţia testiculelor caracterele sexuale pe care acestea le întreţin: pilozitatea masculină, voce etc. involuează.

Cauza dispariţiei testiculelor nu este lămurită; se incriminează apariţia de autoanticorpi antiorhitici.

Tratament: administrarea substitutivă de testosteron.

Sindromul Turner masculin (sindromul Noonan):

— hipotrofie staturală şi malformaţii morfologice asemănătoare cu cele descrise în turnerul cu fenotip feminin, dar mai puţin numeroase şi mai atenuate;

— gonadele există, sînt testicule situate în scrot sau criporhidice şi cu leziuni disgenetice de mică intensitate.

— O.G.I., O.G.E. sînt masculine, dar hipoplazice;

— sexualizare puberală: absentă;

— sex gonozomial: XY; a mai fost descris şi XO/XY; XO/XXY.

Tratament: substitutiv cu testosteron.

Sindromul Klinefelter (fig. 210):

— sex gonozomial: XXY (clasic) sau XY/XXY;

— sex gonadal: testicul, dar cu leziuni disgenetice; membrana tubilor îngroşată, sclero-hialinizată; celularitatea tubulară compromisă, linia spermatogenetică avansînd pînă la cel mult spermatocit de ordinul II (v. fig. 210, *A*);

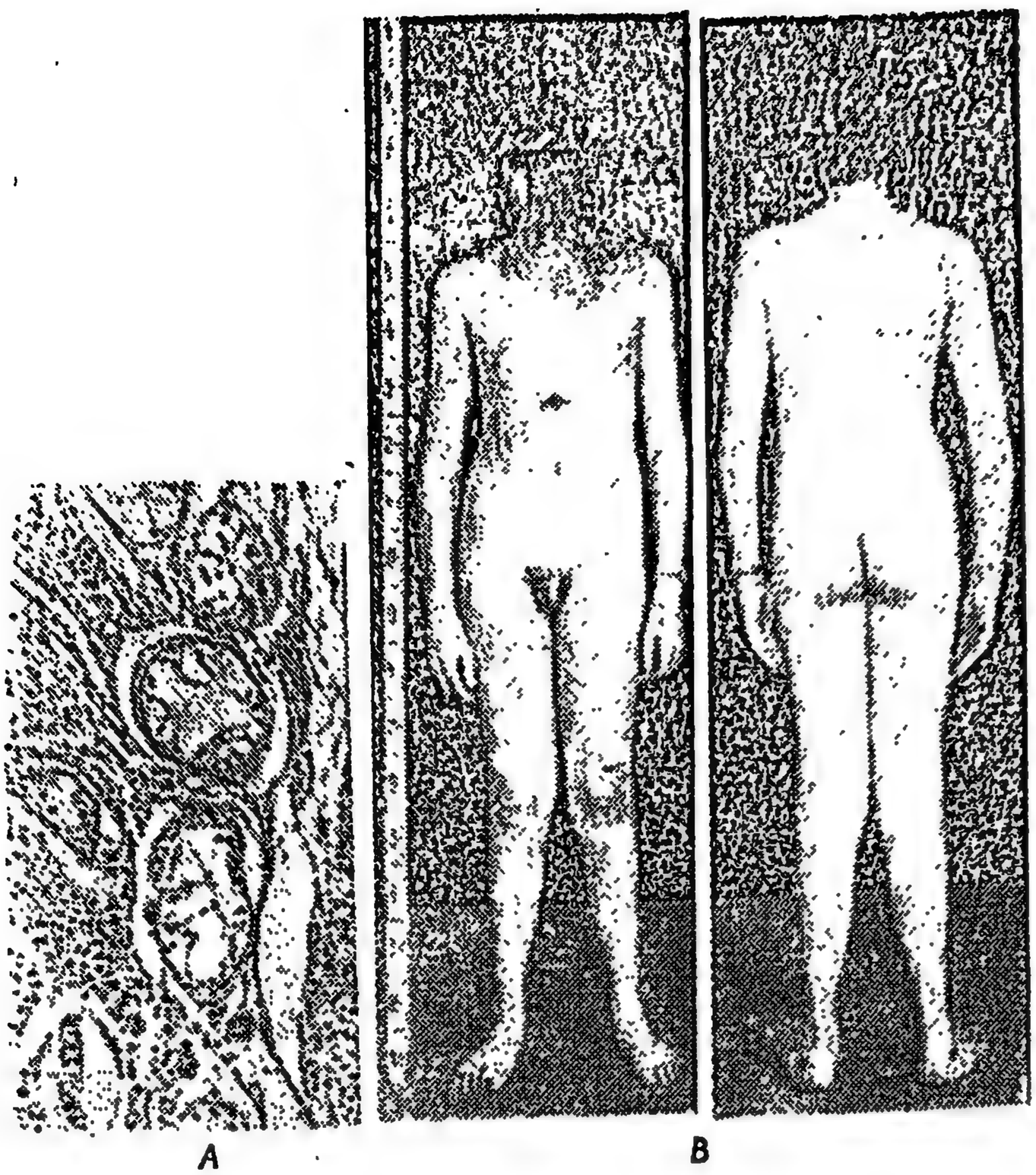
— celulele Leydig dispersate sau în grămezi, rare sau hiperplaziate;

— O.G.I.: exclusiv derivate wolffiene;

— O.G.E.: penis normal conformat şi de dimensiuni normale, alteori mic, testicule întotdeauna mici, dure sau flasce, insensibile;

— sexualizarea puberală masculină, dar deficitară, în 50% din cazuri ginecomastie;

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 210. Sindromul Klinefelter:
A — aspectul microscopic al gonadei; *B* — morfotipul.

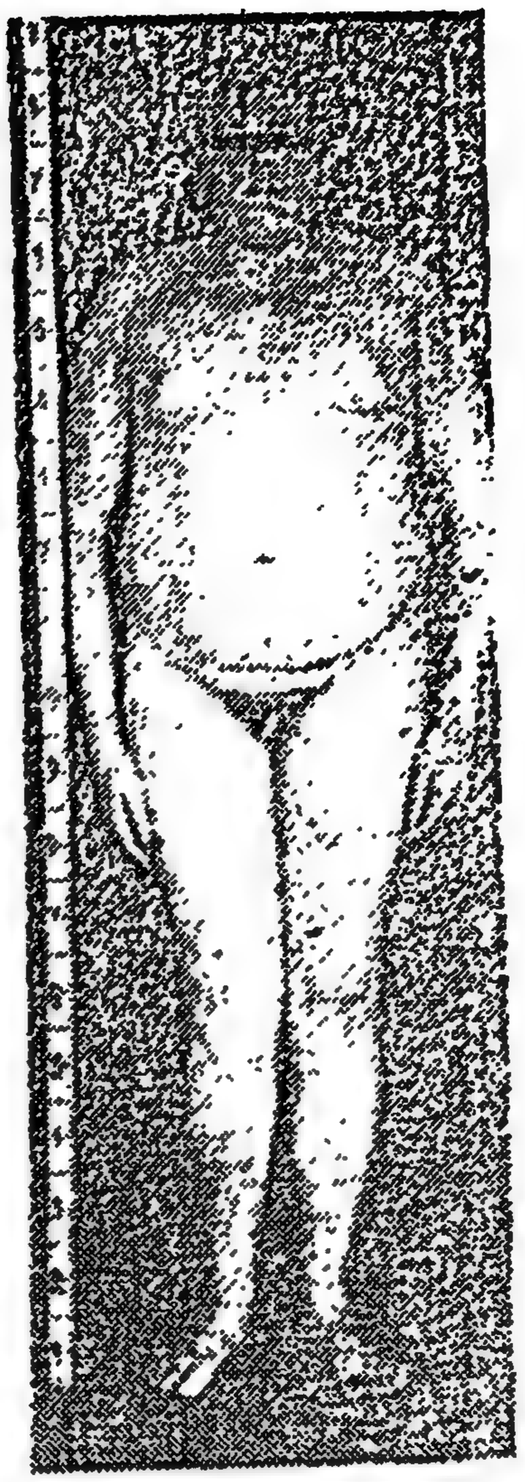


Fig. 211. Morfotipul în sindromul de castrare.

— dezvoltarea psiho-intelectuală: inteligență subnormală cu tulburări de comportament minore (mitomanie, delicte etc.).

Tratament: administrare de testosteron pentru corectarea sexualizării secundare.

Sindroame poli-X și Y (XXXY; XXXXY; XXYY) sînt asemănătoare sindromului Klinefelter, dar prezintă malformații morfologice (sinostoză cubito-radială, microcefalie), iar incapacitatea mintală și hipotrofia testiculară sînt mai pronunțate.

Anorhidita de castrare este forma cea mai pură de insuficiență orhitică totală.

Dacă pierderea testiculelor are loc prepuberal masculinizarea puberală este total absentă. Creșterea în lungime se continuă dincolo de vîrsta pubertății, talia depășind în final cu 8—10 cm, limita superioară a normalului. Creșterea este însă dizarmonică, cu disproporții marcate între trunchi (care rămîne scurt) și membre (care se alungesc). Tegumentele sînt glabre, palide, cutate fin și des, dînd fațiesului aspect de îmbătrînire precoce. Paniculul adipos se dezvoltă și ia caracter ginoid (fig. 211).

Dacă pierderea testiculelor are loc tardiv postpuberal se pierd rapid și brutal caracterele de masculinizare dezvoltate la pubertate, mușchii se atrofiază, paniculul adipos se dezvoltă, apar tulburări neurovegetative etc.

Tratament: substitutiv cu testosteron.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiențele gonadale secundare
(hipogonadismele hipogonadotrope)

Sînt insuficiențe gonadice datorită deficienței (parțiale sau totale) a stimulinelor gonadale LH—FSH.

Deficiența gonadotropă poate fi determinată de:

— tulburări ale hipotalamusului gonadal cu anularea sau dereglarea elaborării de RH—FSH/LH consecutive defectelor de programare genetică; tulburărilor hipotalamice funcționale de origine endocrină, metabolică, iatrogenă, corticală; leziunilor hipotalamice organice: tumori ale encefalului, craniofaringiom, meningoencefalite etc.;

— leziuni hipofizare cointeresînd secreția gonadotrofinelor: tumori secretante (acromegalie, boală Cushing, prolactinom), tumori nesecretante (insuficiență hipofizară) sau insuficiențe hipofizare netumorale (postpartum, traumatice etc.).

Caractere generale:

— gonade prezente. Dacă tulburările survin prepuberal gonadele rămîn morfologic infantile; postpuberal prezintă leziuni involutive;

— sexualizare puberală absentă, post-puberal: dispariția caracterelor sexuale puberale;

— hormonii gonadici scăzuți;

— gonadotrofinele scăzute sau raportul FSH/LH modificat;

— stimulare cu RH-gonadotrop sau cu gonadotrofine hipofizare; crește titrul hormonilor gonadici;

Tratament: etiologic, cînd este cazul; substitutiv cu hormoni gonadici izosexuali.

Hipogonadismele hipotalamice. Hipogonadismul solitar este atribuit ipotetic unul defect de programare genetică a secreției de RH/FSH—LH consecutiv căreia și secreția gonadotrofinelor hipofizare este suspendată sau dereglată. În consecință, gonadele, deși prezente, nu funcționează.

Tulburarea secreției de gonadotrofine este solitară; nu asociază nici-o altă patologie hipotalamică.

Sindromul de Morsier (sindromul Kallman; „displazia olfacto-genitală"):

— asociere de hipogonadism cu anosmie;

— bărbații mai frecvent afectați; testiculele sînt în 50% din cazuri criptorhidice și atrofice.

— la femeie ovarele sînt intens hipoplazice, uneori reduse la streak-gonade;

— neurologic: agenezia lobilor olfactivi, unilaterală sau bilaterală, totală sau parțială.

Sindromul este condiționat genetic dar modul de transmisie este încă neelucidat.

Sindromul Laurence-Monn-Biedl-Bradet (degenerescența diencefalo-retiniană) asociază hipogonadism hipogonadotrop cu diverse anomalii și malformații: obezitate, sin- sau polidactilie, hipotrofie staturală, înapoiere mintală, retinită pigmentară, strabism, nistagmus, malformații viscerale, tulburări endocrine (tiroidiene sau corticosuprarenale), tulburări metabolice etc.

Sindromul pare condiționat de mutații: poligenice și este familial în 80% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Sndromul adipozo-genital (distrofia adipozo-genitală; sindromul Babinski-Fröhlich) asociază hipogonadismul cu obezitatea. Afectează ambele sexe, mai frecvent la copil decît la adult.

— La băiat, prepuberal: penis mic, scrot mic, criptorhidie uni- sau bilaterală, constantă sau inconstantă. Pubertatea întîrziată, organele genitale externe infantile, caracterele sexuale secundare masculine deficitare.

— La fetiță: vulvă, vagin și uter infantile, sîni slab dezvoltați, menstre tardive și neregulate sau amenoree primară.

Sindromul adipos apare de timpuriu, se dezvoltă progresiv și îmbracă caracter ginoid.

Sindromul se asociază cu: polifagie, hipotiroidie, cefalee.

Etiopatogenie: se incriminează leziuni hipotalamice (tumori, leziuni vasculare, inflamatorii) sau tumori hipofizare extraselare (craniofaringiom) sau cu extensie extraselară (adenom cromofob). Cauza determină tulburări ale secreției de RH—FSH/LH și/sau a gonadotrofinelor hipofizare (motiv al insuficienței gonadice) și cointeresarea centrilor metabolici (motiv al obezității).

Sindromul hiperprolactinic. Secreția in exces a prolactinei determină un sindrom mamar și unul gonadic.

Sindromul hiperprolactinic la femeie:

— sindromul mamar: sînt normali sau hipertrofici cu scurgere mamelonară spontană sau provocată, redusă sau abundentă, bilaterală sau unilaterală, cu aspect lactat sau lactescent (galactoree);

— sindromul gonadic: vulvă, vagin, uter — hipoplazice; cicluri neregulate, prelungite și în final amenoree.

Sindromul prolactinic la bărbat:

— sindromul mamar: ginecomastie;

— sindromul gonadic: incomplet elucidat — tulburări de dinamică sexuală?

Etiopatogenie. Cauzele hiperprolactinemiei sînt multiple: dereglări hipotalamice funcționale (stres, boli endocrine) mecanice (tumori supra- sau intraselare), iatrogene (estrogeni, neurologice, antiepileptice, antiparkinsoniene, digitale).

Tratament: etiologic atunci cînd este cazul; administrare de bromocriptină care inhibă secreția de prolactină.

Hipogonadismele hipofizare. Bolile hipofizei, prin tulburări ale secreției de gonadotrofine, asociază simptomatologiei specifice care domină tabloul clinic și insuficiența gonadică.

Microsomia hipofizară. Simptomelor definitorii ale microsomiei hipofizare (nanism armonic cu dezvoltare psihointelectuală corespunzătoare vîrstei) li se asociază:

— absența sau slaba dezvoltare a caracterelor sexuale puberale. Organele genitale rămîn infantile. Gonadele sînt normale, dar își mențin caracterul infantil, afuncțional.

Panhipohipofizia adultului. Insuficiența pluritropă a hipofizei include și insuficiența gonadotropă. Insuficiența gonadică care îi succede se instalează lent și progresiv: treptat caracterele sexuale puberale involuează. Structura gonadelor se alterează: în testicule epiteliul germinal se dezarmonizează și spermatogeneza se blochează; în ovare foliculii involuează și devin atrezici.

Scanned with OKEN Scanner

Gigantismul hipofizar se caracterizează prin talie înaltă (peste 190 cm) și infantilism sexual. Deși organele genitale externe sînt bine dezvoltate — consecință a macrosomiei — caracterele sexuale puberale nu apar sau apar, dar sînt deficitare.

Acromegalia. În contextul general al megalizării organele genitale sînt hipertrofiate: la bărbat macropenie, megaloscrot, orhimegalie; la femeie hipertrofia labiilor.

Caracterele sexuale involuează: la femeie dereglări de ciclu și în final, amenoree, hipoplazia mamară; la bărbat rărirea pilozității alterarea spermatogenezei, tulburări de dinamică sexuală.

SEXUALIZAREA SUPRANORMATIVĂ

Sexualizarea supranormativă sau hipersexualizarea constă în intensificarea unor caractere sexuale, de regulă a acelora induse de hormoni izosexualizanți.

Termeni ca „superfemele" sau „dublu masculi" sînt paradoxuri verbale care nu au nimic comun cu hipersexualizarea; termenii descriu un plus de determinanți masculini sau feminini, dar în formula gonozomială: XXX pentru superfemele, XYY pentru dublu masculi.

Hipersexualizarea hormonală poate fi determinată endogen (de către suprarenală sau gonade) sau exogen (iatrogen).

Hipersexualizare în adevăratul sens al cuvîntului nu poate conferi decît gonada, iar singura formă de hipergonadism de largă circulație o constituie hiperovaria.

Hiperovaria. Deoarece ovarul secretă estrogeni și progesteron hiperovaria poate antrena diferit secreția în exces a acestor hormoni, producîndu-se mai multe tipuri de hiperovarie:

— armonică sau totală: hipersecreție estrogen-progestativă;

— dizarmonică sau selectivă: fie hiperestrogenie, fie hiperprogesteronemie.

Hiperovaria armonică ca și hiperprogesteronemia sînt excepționale, în schimb hiperestrogenia este foarte frecventă.

Hiperestrogenia survine la femeia adultă. Se manifestă printr-o exacerbare a fenomenelor induse de estrogeni, la nivelul receptorilor și în afara lor.

Date fiind raporturile de echilibru funcțional existente între estrogeni și progesteron, hiperestrogenismul poate apărea în condiții diferite:

— secreția crescută de estrogeni, dar secreție normală de progesteron — hiperestrogenie absolută;

— secreția normală de estrogeni, dar scăzută de progesteron — hiperestrogenie relativă sau prin insuficiență progesteronică.

Hiperestrogenia absolută se manifestă prin dereglări ale ciclului menstrual și o serie de tulburări care preced menstra — *molimen catemenial* sau care însoțesc ovulația — *sindromul intermenstrual.*

Tulburările menstruale sînt caracteristice și modifică ciclicitatea menstrelor, durata și cantitatea lor.

Ciclurile menstruale sînt scurtate: menstrele se repetă tot la 21—23 zile *(tahimenoree);*

Scanned with OKEN Scanner

Durata menstrelor se prelungeşte la peste 5 zile, uneori la 14 zile *(polimenoree)* sau chiar acoperă întreaga distanţă dintre menstre *(menoragie);*

Cantitatea mare de sînge menstrual *(hipermenoree)* este însoţită uneori cu cheaguri sau adevărate hemoragii menstruale *(metroragie).*

Sindromul premenstrual este alcătuit din numeroase şi variate simptome, care se grupează *în zilele care preced menstra* şi care trec „ca prin farmec" de îndată ce apare menstruaţia. Acest ansamblu de simptome determină o adevărată stare de rău premenstrual — molimen catemenial.

Manifestările sale principale sînt:

— dismenoreea: dureri în micul bazin cu iradieri în flancuri sau lombe, moderate sau paroxistice. Ele preced menstra, dar pot să o însoţească;

— mastodinia premenstruală: cu gradaţii diferite de la simpla senzaţie de tensiune şi durere la presiune, la creşterea reală de volum a sînilor şi dureri spontane. La palpare sînii sînt turgescenţi, încărcaţi de numeroase formaţiuni mici, dure, rotunde sau alungite — mastoza difuză hiperestrogenică;

— O.G.E.: vulvă congestionată, vagin hiperemic, uneori prurit vulvar sau scurgere leucoreică;

— tulburări cardiovasculare: palpitaţii, extrasistole, jenă precordială, oscilaţii tensionale;

— tulburări digestive: apetit capricios, balonări, tulburări de tranzit, fenomene de dischinezie biliară;

— tulburări vasculare periferice: epistaxis, gingivoragii, pusee varicoase sau hemoroidale;

— tulburări neuro-comportamentale: anexietate, agitaţie psihomotorie, insomnii sau somnolenţă, parestezii;

— retenţie hidrică: edeme, creştere în greutate, schimbarea timbrului vocal;

— tulburări respiratorii: jenă respiratorie sau adevărate crize astmatiforme;

— tulburări vezicale: disurie, polakiurie, nictiurie.

Firește nu toate tulburările de molimen catemenial sînt prezente; fiecare femeie hiperestrogenică îşi are tipul personal de manifestări.

— Sindromul intermenstrual sau sindromul „chenzinal" grupează cîteva din simptomele molimenului şi la o intensitate mult mai redusă.

Caracteristice: scurgere uterină rozată sau net hemoragică (cîteva picături) durînd ore, însoţită de dureri în micul bazin, uneori şi uşoare congestii mamare survenite către jumătatea ciclului, la ovulaţie.

Hiperestrogenia relativă se deosebeşte de cea absolută printr-o simptomatologie de mai mică intensitate şi prin caracterul dereglărilor menstruale:

— cicluri prelungite la 32—40 zile *(bradimenoree);*

— durata menstrelor scurtă, 1—2 zile *(hipomenoree);*

— cantitatea fluxului menstrual redusă *(oligomenoree).*

Tratamentul hiperestrogeniei: progesteron în a 2-a parte a ciclului, calciu, sedative, diuretice, antihistaminice.

Scanned with OKEN Scanner

CLIMACTERIUL

Climacteriul este etapa de ieşire din funcţiune a gonadelor.

Mecanismul nu este încă pe deplin elucidat. Se consideră ca declanşator hipotalamusul gonadal al cărui mandat genetic a expirat. Dereglarea secreţiei de RH-gonadotropi determină scoaterea din funcţiune a unor gonade şi ele, la rîndul lor, ajunse la sfîrşitul propriei evoluţii.

Simptomatologia de climacterium este consecinţa mai multor factori unii bine cunoscuţi, cum ar fi de exemplu scoaterea organismului de sub influenţa hormonilor gonadici, alţii încă neelucidaţi, cum ar fi acumularea de prostaglandine etc.

Climacteriul este comun ambelor sexe, dar la femeie (menopauza) este mai precoce, mai intens şi mai prelungit decît la bărbat (andropauza).

Menopauza survine către vîrsta de 50 ani şi se desfăşoară în două etape distincte: premenopauza şi menopauza propriu-zisă.

Premenopauza. Numărul foliculilor capabili de evoluţie cu care ovarul îşi începe activitatea este limitat; el scade cu fiecare ciclu pentru ca, în preajma menopauzei, să rămînă foarte puţini. Maturizarea celor rămaşi este dificilă, neregulată, anarhică. La acestea contribuie şi dereglarea secreţiei de FSH—LH. În consecinţă:

— menstrele devin neregulate: cicluri scurte alternează cu cicluri lungi, din ce în ce mai lungi pînă la completa lor suspendare; menstrele sînt anovulatorii;

— durata şi cantitatea menstrelor: cînd prelungită cînd scurtată, abundentă sau săracă;

— adesea, dar cu caracter inconstant, capricios — fenomene de molimen catemenial.

— hormonologic: estrogenii în valori variabile depăşind deseori limitele normale, progesteronul, în general, scăzut; secreţia gonadotrofinelor haotică, în general cu creşterea raportului FSH/LH prin scădere de LH.

Tulburările de premenopauză pot dura de la cîteva luni la 2 ani.

Menopauza propriu-zisă se caracterizează prin:

— menstrele sînt suspendate (de cel puţin 12 luni) şi nu vor mai reveni niciodată; se instalează amenoree definitivă;

— valuri de căldură sau bufeuri care survin brusc sub forma unui val de căldură, uneori foarte intens, urcînd spre faţă; tegumentele gîtului şi feţei se roşesc; se însoţesc de palpitaţii, ameţeli, fosfene, acufene, nelinişte, anxietate, transpiraţii abundente, adesea frison. Durează pînă la 3—4 minute, se repetă de cîteva ori pe zi şi noaptea;

— tulburări genitale: involuţia vulvei, vaginului, uterului;

— involuţia sînilor: hipoplazia mamară;

— tulburări psihice: schimbări de caracter şi de comportament, labilitate afectivă şi emoţională, iraschibilitate, nervozitate. capriciozitate etc.; tulburări a căror intensitate este influenţată de gradul de cultură şi confort afectiv;

— hormonologic: valorile estrogenilor sînt foarte scăzute, ale progesteronului practic — nule; gonadotrofinele — în special FSH — crescute.

Menopauza propriu-zisă poate dura pînă la 10 ani.

Postmenopauza. După ieşirea completă a organismului de sub protecţia estrogenilor apar o serie de tulburări caracteristice:

Scanned with OKEN Scanner

— infarctul miocardic: în comparaţie cu sexul masculin, infarctul miocardic la femeie este mult mai rar; de exemplu la vîrsta de 25—30 de ani raportul M/F ajunge la 7/1. După menopauză incidenţa la femeie creşte progresiv ajungînd să se egalizeze cu cea de la bărbat către 80 de ani;

— osteoporoza: după menopauză rata de reabsorbţie osoasă este mai mare decît cea de depunere, rezultînd osteoporoza cu toate consecinţele ei (dureri osoase difuze, fragilitate osoasă). Tulburările ar fi datorate diminuării plajei proteice de depunere a cristelului osos şi a unei proaste utilizări a Ca la nivelul osului, ambele fenomene consecinţă a carenţei estrogenilor.

— dispareumia: involuţia pînă la atrofie a epiteliului vaginal care devine friabil, sîngerînd cu uşurinţă, se poate infecta, prurit vulvo-vaginal etc.

Tratamentul este diferenţiat după faza menopauzei. Astfel:

— tratamentul premenopauzei: corijarea carenţei progesteronice şi combaterea hiperestrogeniei;

— tratamentul menopauzei propriu-zise: sedative, tranchilizante, antihistaminice;

— tratamentul postmenopauzei: prevenirea tulburărilor cardiace, a osteoporozei, a dispareumiei.

Se administrează estrogeni în cantităţi mici (estriol), vasodilatatoare, vitamina D_2, calciu, estrogeni intravaginal etc.

Andropauza. Valoarea testosteronului plasmatic scade progresiv: la 30 de ani este aproape cu 50% mai mică decît la 20 de ani, iar după 60 de ani cu aproape 50% mai mică faţă de cea de la 30 de ani.

Testiculele nu prezintă modificări semnificative în afară de scăderea numărului de spermatozoizi, a motilităţii şi viabilităţii lor. Alteori însă peretele tubilor se hialinizează, ţesutul interstiţial se hipoplaziază şi se merge spre atrofie.

Cele mai acuzate simptome de andropauză sînt în sfera dinamicii sexuale: potenţa scăzută sau absentă în 90,5%, libido scăzut sau absent în 80,5%. Sînt de asemenea foarte importante nervozitatea (90,5%) sau irascibilitatea (80,5%), oboseala (80,2%), depresiunea (77,2%), scăderea memoriei şi a capacităţii de a se concentra (75,8%). Tulburările neurovegetative (palpitaţii, tahicardia, dispneea, vertigiile etc.) sînt prezente în procent de 50%; obezitatea în 21,5% etc. (din Werner, 1946).

Tratament: testosteron în doze echivalente cu valorile normale (circa 250 mg pe lună), sedative, tranchilizante etc.

PUBERTATEA ÎNTÎRZIATĂ

Se consideră pubertate întîrziată absenţa apariţiei caracterelor sexuale secundare (puberale) la o vîrstă care depăşeşte cu două abateri-tip media (tabel 42).

Cauzele întîrzierilor puberale sînt numeroase şi variate. După factorul major implicat se pot distinge trei tipuri: hipotalamice, hipofizare şi gonadale.

Pubertatea întîrziată hipotalamică. Orice factor care dereglează funcţia normală a hipotalamusului gonadal direct sau prin corelaţie, survenit prepuberal, poate determina întîrzierea pubertăţii sau suspendarea ei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 42

Virsta mijlocie şi limitele de virstă ale debutului pubertăţii (după Job)

Stadii puberale	Virsta medie ± abatere tip	Limita superioară	Limita inferioară
Băieţi			
— Creşterea de volum testicule: debut	11,64±1,07	13 ani 3/4	10 ani
— Creşterea lungimii penisului: debut	12,85±1,04	15 ani	11 ani
— Primii peri pubieni	13,44±1,09	15 ani 1/2	11 ani 1/2
Fete			
— Dezvoltarea sînilor: debut	11,15±1,10	13 ani 1/4	9 ani
— Primii peri pubieni	11,69±1,21	14 ani	9 ani 1/4

In această categorie se înscriu:

— pubertatea întîrziată genetică sau idiopatică — defect de programare genetic cu caracter familial;

— prin leziuni hipotalamice ca în „displazia olfactogenitală", „sindromul adipozo-genital" etc.

— prin tulburări metabolice: obezitate excesivă, cardiopatii, nefropatii, ciroze, anemii, anorexie mintală etc.;

— prin endocrinopatii: insuficienţa tiroidiană.

Pubertatea întîrziată hipofizară (hipogonadismele hipogonadotrope) poate surveni ca:

— hipogonadism hipogonadotrop solitar;

— insuficienţa hipofizară pluritropă — microsomie hipofizară tumorală (adenom cromofob, craniofaringiom) sau netumorală.

In toate aceste cazuri diagnosticul este uşurat de dozarea gonadotrofinelor care sînt foarte scăzute.

Pubertatea întîrziată prin insuficienţa gonadică primară (hipogonadismele hipergonadotrope) vizează insuficienţele gonadale primitive congenitale (disgeneziile gonadale cu sau fără alteraţii gonozomiale) sau dobîndite (traumatice, chimice, radice).

Diagnosticul este facilitat de dozarea gonadotrofinelor care sînt găsite în valori crescute, iar pentru diagnosticul etiologic de: cercetările citogenetice (cromatina Barr, cariotipul), histopatologia gonadei şi comemorativele bolnavului etc.

PUBERTATEA PRECOCE

Se consideră pubertate precoce pubertatea care începe înaintea vîrstei medii cu două abateri tip: telarcha prematură şi pubarcha prematură.

Telarcha prematură (dezvoltarea prematură a sînilor). La fetiţe poate fi bilaterală, simetrică sau asimetrică, sau unilaterală. Areolele şi mameloanele rămîn mici şi nepigmentate. Nu se însoţesc de nici-un alt semn de pubertate. Uneori se înscrie o creştere staturală devansată. Nu are semnificaţie patologică; regresiunea spontană completă este frecventă la cele cu diametrul mamar sub 5 cm. Adesea dezvoltarea mamară rămîne pînă la adevărata pubertate.

Hormonologic: estrogeni, gonadotrofinele, prolactina sînt normale.

Tratamentul: expectativă.

Scanned with OKEN Scanner

Pubarcha prematură (dezvoltarea prematură a pilozității sexuale) este mai frecventă la fete și vizează pilozitatea pubiană și/sau cea axilară. Nu se însoțește de nici un alt semn de pubertate.

Este atribuită unei secreții premature de androgeni suprarenali (adrenarcă prematură).

Nu are semnificație patologică, dar necesită supraveghere.

Pubertățile precoce adevărate au o frecvență mai mare la fete.

Vîrsta de debut: 3 ani în medie pentru formele idiopatice, 5 ani pentru cele neurogene.

Simptomele sînt:

- accelerarea creșterii: precede sexualizarea. Uneori destul de rapidă (1 cm pe lună);
- accelerarea maturizării osoase: este mai importantă decît accelerarea creșterii;
- talia subiecților, comparată cu a copiilor de aceiași vîrstă, la început este mai mare, dar, oprindu-se precoce, rămîne mai mică;
- caracterele sexuale secundare se dezvoltă rapid și intens.
- psihologic: precocitate sexuală — inteligență normală.
- hormonal: hormoni gonadici în valori corespunzătoare puberului normal.

Cauzele sînt numeroase și variate:

— tumorile hipotalamice sau de vecinătate (glioame, pinealoame, hamortoame, craniofaringioame etc.) sînt cauza principală;

— hidrocefalia, encefalopatiile cronice, arachnoiditele, traumatismele craniene;

— paraneoplaziile sînt rare. Au fost descrise în teratoame pelvine sau toracice, hepatoame, corioepitelioame etc.

— tumorile virilizante ale suprarenalei;

— idiopatică: uneori familială.

Tratament:

— inhibitor al secreției gonadotrope: medroxiprogesteron (100—200 µg/2—4 săptămîni), de preferință oral 2—6 comprimate/24 h;

— antiandrogeni la băiat — cyproteron acetat;

— antiandrogeni la fată — nafoxidină, tamoxifen.

GINECOMASTIA

Ginecomastia definește dezvoltarea glandelor mamare la bărbat. Are semnificația unui element de intersexualitate, deoarece introduce în „modelul" sexualizării masculine un caracter specific feminin.

Dezvoltarea mamară este controlată de un complex de factori dintre care rol important revine estrogenilor și progesteronului, dar sînt implicați și hormonul somatotrop și prolactina, precum și troficitatea nervoasă. Factorii mamotropi sînt însă în funcție de răspunsul mamelei ca receptor, element determinant genetic.

Condițiile de apariție ale ginecomastiei sînt extrem de numeroase și diferite:

— afecțiuni endocrine: în primul rînd afecțiuni ale testicululuí (primitive sau secundare, congenitale sau dobîndite), afecțiuni ale corticosuprarenalei (hipercorticisme, boala Addison), ale tiroidei (hipo- și hipertiroidia);

— afecțiuni hepatice: hepatită, ciroză, ficat de stază;

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 212. Ginecomastie bilaterală simetrică.

— afecțiuni neurologice: boala Parkinson, siringomielia, poliomielita, zona zoster;

— afecțiuni pulmonare: neoplasm, abces, pleurezii;

— produse medicamentoase cu nucleu ciclic: estrogeni, androgeni, cortizolice, vitamina D, digitala.

Factorii determinanți citați sînt însă fără efect dacă nu există o cauză predispozantă, probabil genetică. O dovedește faptul că aceeași cauză nu produce cu regularitate ginecomastie.

Semiologia clinică:

— sediu: ginecomastia poate fi uni- sau bilaterală; în ginecomastiile bilaterale modificarea de volum poate fi simetrică sau asimetrică (fig. 212);

— volum: variabil de la cel al unui formațiuni lenticulare subareolare, la cel al unei portocale;

— areolele uneori sînt mărite; areolele și mameloanele sînt frecvent hiperpigmentate;

— consistența este fermă-elastică, ca un nucleu pulpos, mai ales, în ginecomastiile mici; în ginecomastiile mari, consistența este asemănătoare cu a sînului femel;

— excepțional la exprimarea sînului — galactoree;

— sensibilitatea poate fi nemodificată sau ginecomastia să fie dureroasă spontan sau la presiune;

— mamografia este necesară pentru precizări diagnostice: adipomastice, formațiuni neoplazice etc.

Ginecomastiile apărute în cursul primei săptămîni după naștere, cele apărute la pubertate sau la andropauză dispar spontan și nu au semnificație patologică. Devin suspecte dacă persistă și au caracter evolutiv.

Tratament:

— ginecomastiile fiziologice nu se tratează, dar se țin în supraveghere;

— ginecomastiile survenite în contextul unor boli depistate: se tratează boala respectivă și se restabilește dominanța androgenică parenteral și local;

— ginecomastiile rebele la tratament, cele dureroase, cele cu evoluție rapidă se extirpă chirurgical.

CRIPTORHIDIA

Criptorhidia definește lipsa testiculelor din scrot, ele fiind rămase undeva pe traiectul de coborîre.

Ectopia testiculară definește ocuparea de către testicul a unei poziții în afara traiectului său de coborîre.

În cursul dezvoltării embrio-fetale, după formarea sa, testicului coboară din abdomen de-a lungul canalului inghinal în scrot, poziție pe care în mod normal o ocupă la naștere.

Coborîrea testiculului este un proces activ al cărui determinism însă nu este pe deplin cunoscut. Se acreditează un rol deosebit „inhibinei" și

Scanned with OKEN Scanner

testosteronului: inhibina ar fi necesară pentru a se diferenția gubernaculum testis și ar patrona astfel deplasarea inițială a testiculului, pentru ca ulterior coborîrea să fie preluată de testosteron.

Criptorhidia apare ca o consecință a acestor factori la care se adaugă și posibilitatea unor obstacole mecanice ivite pe traiectul de coborîre (3% din totalul criptorhidiilor).

Cauza majoră a criptorhidiilor rămîne deficitul testicululi embriofetal. Dovezile în acest sens sînt numeroase:

— în toate tipurile de pseudohermafroditisme masculine — deficiențele adevărate ale testicululi embriofetal — criptorhidia este aproape regulă;

— leziunile testicululi criptorhid sînt asemănătoare cu ale testiculelor disgenetice: tubi de dimensiuni reduse, cu număr mic de spermatogonii și membrană sclero-hialinizată. Țesutul interstițial este hipotrofic sau atrofic. De remarcat că în criptorhidiile unilaterale, gonada coborîtă are leziuni similare, dar de mai mică intensitate;

— leziunile gonadei din criptorhidia experimentală (la animale) nu seamănă cu cele ale criptorhidiei spontane.

Simptomatologie clinică. Ne vom ocupa numai de criptorhidia aparent solitară (cele din P.H.M. sau din alte tipuri de orhidiogenezii au fost descrise la capitolele respective).

Frecvența: — mare la prematuri — 9,22%; la nou-născuți la termen — 5,83%; la un an — 1,82%, cifră care se menține pînă la pubertate.

Poziția testicululi criptorhid (după Hadžiselimovic): — testicul retractil sau „în ascensor";

— criptorhidia adevărată poate fi: intraabdominală în 8,08%; inghinală în 62,76% din care 49,2% în hernii și prescrotală în 23,81%;

— ectopică în 10,93%.

Testiculele criptorhide pot fi: ambele (în 30,19% din cazuri) sau unilateral (în 69,81% din care stîngul în 30,12% și dreptul în 69,69%).

Testicului retractil (testicului „în ascensor", testicului „inconstant") este consecința unei hipertonii a mușchiului cremaster și nu are semnificație patologică. La copiii examinați fără abilitate retracția testiculelor se produce în 50% din cazuri.

Testiculele ectopice se pot găsi sub tegumentele triunghiului lui Scarpa, pubiene, femurale, perineale.

Cauzele criptorhidiei sînt: Bolile care determină insuficiența gonadică prenatală și prin aceasta criptorhidia; în primul rînd anomaliile cromozomiale: anomaliile cromozomilor de sex (dar printre acestea trebuie incluse și disgeneziile orhitice cu formulă gonozomială aparent normală, anomalii autozomale (trizomii, deleții de brațe scurte sau lungi) etc.

Al doilea loc în frecvența criptorhidiilor îl ocupă leziunile cerebrale: meningomielocel, sindromul Lourence-Moon-Bardet-Biedl, craniofaringiomul etc.

Dintre complicațiile criptorhidiei sînt de luat în considerație: torsiunea testicululi criptorhid, hermia strangulată și degenerescența tumorală a cărei frecvență este de 2,2%.

Trtatamentul este medicamentos și/sau chirurgical;

— administrare de RH-gonadotropina;

— administrare de H.C.G. (gonadotropine umane) 1500 U.I./săptămînă × 3 săptămîni;

— orhidopexia.

Scanned with OKEN Scanner

PANCREASUL ENDOCRIN

MARCELA PITIŞ

GENERALITĂŢI

Pancreasul endocrin este reprezentat de insulele lui Langerhans. Din ultimele două decade se consideră că celulele insulare aparţin sistemului APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), celule care fixează precursorii aminici şi îi decarboxilează, calitate pe care o au şi alte celule endocrine şi neuronale. Deşi fenotipul este variat originea apare comună, neuroectodermică. Celulele APUD conţin o enolază specific neuronală şi tirozinhidroxilază prezente numai în celulele de origine neuroectodermică — aspect încă disputat. Semnificaţia fiziologică a acestui sistem este incomplet elucidată şi controversată. Pearse îl consideră ca o a treia diviziune a sistemului nervos, a treia linie de efectori cu acţiune mai lentă, dar de mai lungă durată, comparativ cu a doua linie de efectori reprezentată de sistemul vegetativ autonom. Filo- şi ontogenetic sistemul APUD ar putea fi anterior structuralizării sistemului nervos; insulina şi somatostatina secretată în sistemul APUD sînt prezente în organismele monocelulare. Ar putea ulterior să se diferenţieze în sistem nervos şi endocrin, parte persistînd sub formă primară. Alţi autori l-au considerat ca un sistem neuroendocrin difuz, o primă ipoteză asupra existenţei unui astfel de sistem fiind făcută cu jumătate de secol înainte (Feyrter 1932).

Funcţia primară a acestui sistem nu apare limitată la producerea de factori biologici activi prin decarboxilarea aminelor; astfel, dopamină din dihidroxifenilalanină, serotonină din 5-hidroxitriptofan, gamma-aminobutirat (GABA) din acid glutamic şi altele; are rol esenţial şi în sinteza unor peptide şi polipeptide cu greutate moleculară mică şi cu activitate hormonală; din aceste motive unii autori folosesc termenul de sistem peptidic. În celulele sistemului APUD s-au identificat granulaţii caracteristice de depozit care conţin atît polipeptidul specific sintetizat de celula respectivă cît şi precursorul. Sînt ipoteze că precursorul, o proteină de 65.000 daltoni, ar fi comun celulelor APUD şi multipotenţial, în afara sintezei specifice fenotipului celular — secreţie entopică — în condiţii patologice, cum ar fi cele proliferative, păstrînd capacitatea de a sintetiza şi alte polipeptide comune grupului APUD — secreţie ectopică.

Pînă în 1968 erau identificate un număr restrîns de celule endocrine din seria APUD: pituitare (ACTH, MSH), insulare (alfa, beta, delta), tiroidiene (celulele C), intestinale (enterocromafine), gastrice (arghirofile). In prezent au fost identificate un număr mai mare în care sînt incluse

Scanned with OKEN Scanner

și celulele neuronale. După zonele de distribuție au fost grupate în trei categorii:

a. grupul pituitar care include opioid-cortinele (ACTH, alfa-MSH, beta-MSH, beta-endorfine, leu- și met-encefaline, beta-lipotrofine);

b. grupul neuronal care cuprinde factorii de eliberare și inhibiție a hormonilor pituitari (TRH, somatostatina și probabil GRF și CRF mai recent identificați) și alți factori, unii similari celor secretați la nivel gastro-intestinal;

c. polipeptide gastrointestinale și pancreatice (insulina, glucagonul, somatostatina, peptida pancreatică, gastrina, colecistochinina și altele) la care se adaugă calcitonina tiroidiană.

Aproape toate aceste peptide și polipeptide sînt comune celulelor endocrine și neuronale, prezența lor fiind demonstrată atît la nivelul sistemului nervos central cît și la cel gastro-intestinal; astfel, ACTH, endorfinele, somatostatina, recent GRF, gastrina, polipeptida pancreatică și celelalte. Sistemul APUD este încă în cercetare întrucît nu toate aceste peptide au comportament hormonal în sensul strict al definiției. Insulina, glucagonul corespund definiției clasice, dar alți hormoni de exemplu, opioidele, sînt și transmițători sinaptici; alți hormoni sînt secretați paracrin sau în lumenul intestinal și rapid inactivați, ca cei gastrointestinali. Nu trebuie uitat, de asemenea, că identificarea și localizarea lor au fost făcute prin metode histochimice, enzimologice și prin imunofluorescență, că dozările au fost făcute prin metode imunologice care nu reflectă activitatea biologică și unii pot fi produși intermediari, de asemeni că în cercetările experimentale au fost utilizate valori farmacologice. Oricum, rolul peptidelor de tip gastrointestinal în activitatea sistemului nervos central nu este încă precizat. Probabil că unele aspecte încă confuze ale acestui sistem vor fi elucidate într-un viitor apropiat.

La acestea se adaugă noi ipoteze. După unele, nu numai celulele sistemului APUD, dar și alte celule cu unele caracteristici proprii, dar cu similarități în sensul prezenței granulațiilor secretorii, ar putea secreta produși comuni sau corelați secreției sistemului APUD. Fujita le-a numit celule „paraneuronale", posibil tot de origine neuroectodermică. Acest grup de celule ar include celulele paratiroidiene, pineale, gustative, celulele Merkel și altele. Ipoteza, mai speculativă, ar sugera că sistemul neuroendocrin difuz este mai larg și nu limitat la cel format din celulele APUD.

Revenind la pancreasul endocrin, celulele insulare sînt de mai multe tipuri, în prezent fiind acceptate patru: celulele beta, cele mai numeroase — circa 60% — ocupă zona centrală a insulelor, secretă insulină, celulele alfa — aproximativ 25% —, situate la periferia insulelor secretă glucagonul; zona intermediară, mai redusă, 10%, formată din celulele delta sau D, secretă somatostatina; restul este reprezentat de celulele PP care secretă polipeptida pancreatică.

În tratatele internaționale de specialitate, izolarea *insulinei* este atribuită lui Banting, Best și Mac Loed. În realitate prioritatea aparține școlii românești de fiziologie, N. Paulescu publicînd în 1921, cu circa 10 luni înainte de publicația canadiană, procedeul de izolare a insulinei în două reviste internaționale „Compte rendus de la Société de Biologie" și „Archives Internationale de Physiologie". Abia în 1969, după o analiză comparativă amănunțită a publicațiilor românești și canadiene, a fost recunoscută prioritatea românească inclusiv de Arne Tiselius, directorul Institutului Nobel, institut care acordase acest premiu numai canadienilor.

Scanned with OKEN Scanner

Obținerea insulinei cristaline se datorează lui Abel în 1926, structura chimică a fost identificată de Sanger și colab. în 1957, iar Steiner și colab. în 1967 au izolat o „big" insulină, care ulterior s-a dovedit a fi un precursor — „proinsulina". În ultima parte a decadei a VI-a, grupe independente de cercetători din Aachen, Pittsbourgh și Shangai au încercat să obțină insulină pe cale sintetică. Dificultățile tehnice și activitatea redusă a preparatelor obținute nu au permis continuarea sintezei prin aceste metode. În prezent sînt așteptate rezultatele sintezei prin recombinarea DNA-ului.

Insulina este formată din două lanțuri polipeptidice, lanțul A cu 21 de aminoacizi și lanțul B cu 30 de aminoacizi legate prin două punți disulfidice, între aminoacizii din pozițiile 7—7 și 19—20, lanțul A avînd și o punte disulfidică proprie între 6 și 11. Proinsulina este un polipeptid format dintr-un singur lanț, o peptidă intermediară, peptida C, unind lanțurile A și B. Insulina este sintetizată la nivelul ribozomilor sub formă de proinsulină la rîndul ei provenită dintr-o preproinsulină. În timpul migrării spre aparatul Golgi și la nivelul acestui aparat, se produce clivarea peptidei C prin tripsinizare ca și formarea proveziculelor care vor incorpora insulina. Veziculele migrează spre membranele celulare, de unde sînt expulzate în spațiile intercelulare prin proces de exocitoză. Ulterior insulina este preluată de capilare trecînd în circulația portală. Se eliberează insulină și peptida C, care constituie un marker al sintezei. Sînt eliberate și cantități mici, 2—9%, de proinsulină, cu activitate biologică redusă — 5% din activitatea insulinei. Cantități mai mari de proinsulină sînt eliberate în sinteze crescute ca în insulinoame. Sînt de menționat observațiile unor autori privind posibilitatea unui defect enzimatic genetic în scindarea proinsulinei între 31—32 sau 64—65, peptida C rămînînd legată de lanțul A sau B (fig. 213). Insulina parțial scindată are activitate biologică redusă; astfel, asociația B+C are numai 50% din activitatea insulinei. Aceste defecte ar fi cauza unor forme de diabet familial.

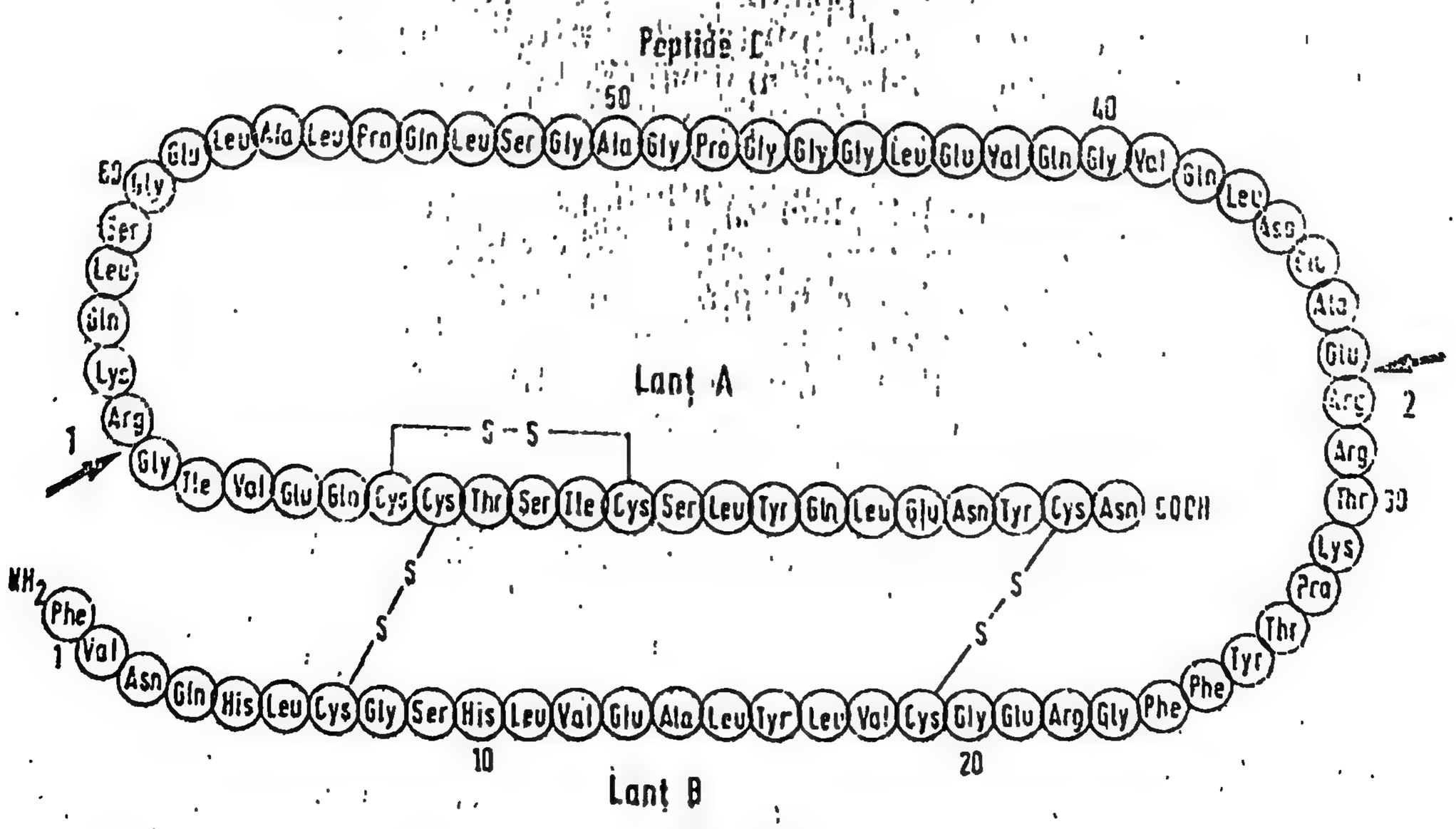


Fig. 213.

Scanned with OKEN Scanner

Ficatul extrage 40—50% din insulină, concentrația insulinei în circulația portală fiind superioară celei din circulația periferică. Rinichiul de asemeni extrage insulină. Degradarea insulinei se face prin enzime proteolitice specifice și probabil prin sistemul GIT care catalizează reducerea punților disulfidice, utilizînd glutationul redus.

Secreția insulinei este de circa 2 mg/zi, 1 mg echivalînd cu 24 U.I. Inainte de introducerea dozării radioimunologice, activitatea insulinei plasmatice — (ILA) era estimată prin metode biologice, dar valorile erau variate în raport cu metoda utilizată (hemidiafragm, țesut adipos epididimal etc.); astfel, după tehnica țesutului adipos epididimal valorile erau de circa 200 μU/ml, ceea ce echivala cu 1 ng insulină purificată. Corespondentul activității era nesigur; după introducerea tehnicelor radioimunologice s-a arătat că numai o fracțiune din valoarea totală ILA este neutralizată de anticorpii antiinsulinici, circa 5—10%, în medie 7% este imunosupresibilă (IRI), restul de 93% reprezentînd fracția nesupresibilă (NSILA). Din 1960 s-a introdus metoda radioimunologică pentru dozarea insulinei, mai sensibilă și specifică. După această metodă concentrația insulinei în condiții bazale este de 10—20 μU/ml, valori care includ și proinsulina. Concentrația crește de aproximativ 10 ori la stimularea cu glucoză. În ultima decadă fracțiunea NSILA a început să fie analizată. Cercetările, încă în curs, sugerează că ar fi constituită dintr-o mixtură de peptide cu greutăți moleculare și proprietăți diferite. Între alți factori au fost identificați componenți ai somatomedinelor (IGF_1 și IGF_2), ca și o proteină cu structură similară proinsulinei.

Glucagonul este o polipeptidă cu greutatea moleculară de 3485 daltoni; se sugerează că provine dintr-un precursor cu greutate moleculară de 18.000—19.000 daltoni. Prohormonul este convertit în glucagon prin clivaje proteolitice specifice. S-au izolat variate proteine intermediare. Un hormon similar, enteroglucagonul, se secretă în tractul digestiv (vezi hormonii gastrointestinali). Glucagonul pancreatic este eliberat ca și insulina în circulația portală, circa 25% fiind preluat de ficat. Inactivarea este predominant hepatică prin enzime specifice proteolitice neprecizate. Valorile plasmatice ale glucagonului în condiții bazale sînt de 75—80 pg/ml.

Cei doi hormoni pancreatici sînt esențiali în economia energetică a organismului, controlează depozitarea substratelor energetice în perioadele anabolice și mobilizarea lor în cele catabolice, în perioadele de inaniție sau consum crescut — condiții de stres (după expresia anglo-saxonă în situații de „fight or flight"). Și alți hormoni intervin în aceste condiții (CA, CS, parțial GH); ei sînt numiți hormoni contraregulatori sau hormoni de stres, dar rolul major este atribuit hormonilor pancreatici, care prin acțiunea antagonistă mențin echilibrul energetic. Pentru a înțelege aceste acțiuni vor fi amintite succint unele date fiziologice.

Pentru supraviețuire toate organismele au mecanisme de depozitare a substratelor energice pentru a fi utilizate la nevoie. Sursele energetice sînt: hidrocarbonatele, lipidele și proteinele. Procesele de depunere, eliberare și consum sînt controlate hormonal și au fost studiate, în special, în patru mari compartimente: ficat, țesut muscular, adipos și sistem nervos (fig. 214).

Ficatul are rolul cel mai important în economia energetică; în perioadele anabolice depozitează glucoză sub formă de glicogen; în perioadele catabolice eliberează prin glicogenoliză glucoza depozitată, iar prin gluconeogeneză are capacitatea de a sintetiza glucoza din alți precursori. În condiții bazale, ficatul trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

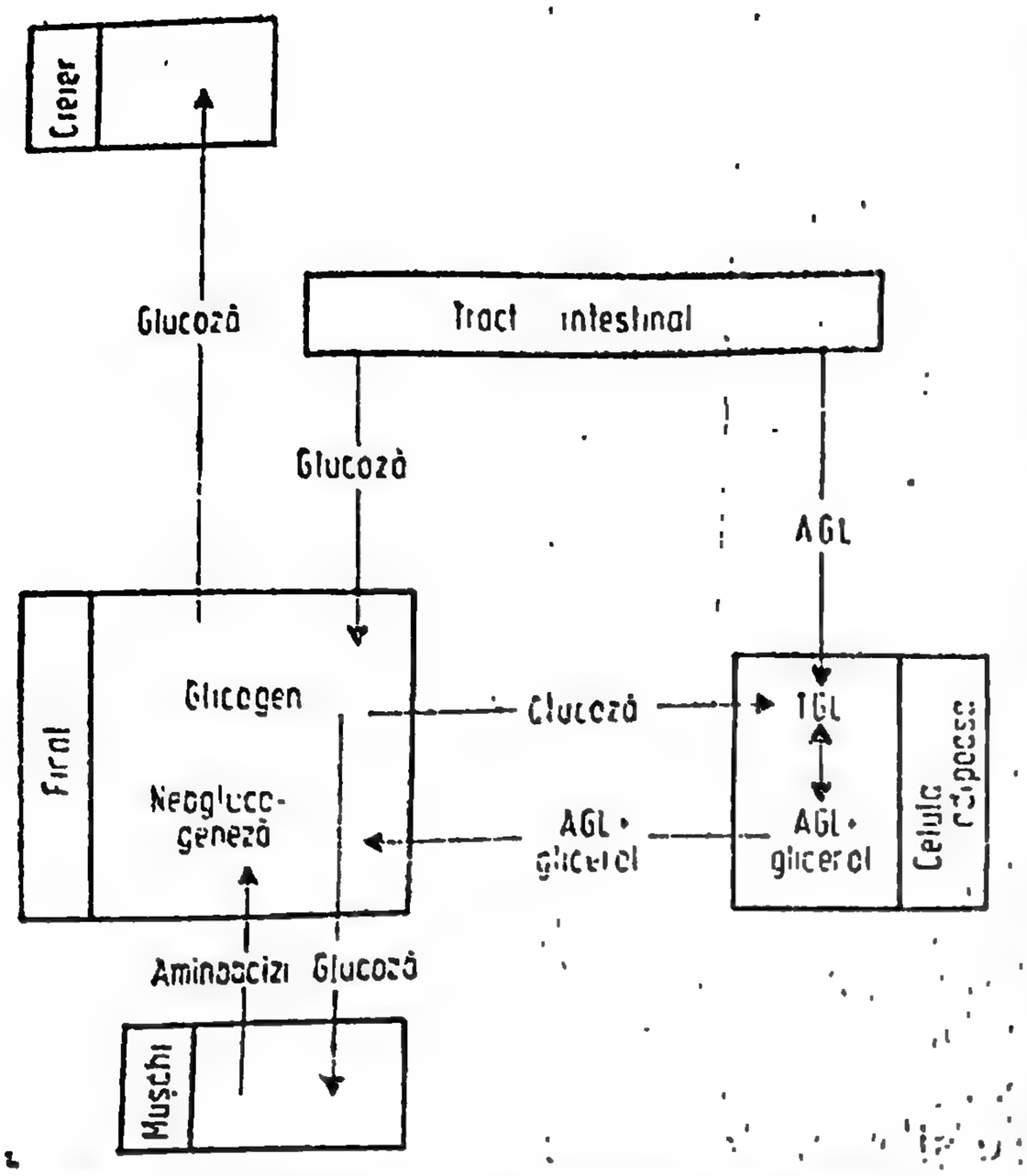


Fig. 214. Utilizarea substanțelor energetice.

procure circa 10 g glucoză pe oră, din care 6 g sînt utilizate de creier și 4 g de celelalte țesuturi. În condiții de consum crescut, cum ar fi efortul muscular, necesarul este de 40 g glucoză pe oră, ceea ce necesită o înlocuire la valori echivalente ce se realizează prin glicogenoliză și gluconeogenoză.

Țesutul muscular depozitează de asemeni glicogen, dar nu eliberează glucoză, lipsind sistemele enzimatice necesare defosforilării ei. Glucoza este utilizată local, țesutul muscular consumînd acest substrat în activitate și hipoxie; în alte condiții utilizează și alte substrate energetice ca acizii grași liberi și corpii cetonici. Din metabolizarea glucozei mușchiul eliberează acid lactic, piruvic, alanină, care preluați de ficat constituie precursori importanți ai gluconeogenezei. Mușchiul eliberează aminoacizi și din proteoliza depozitelor de proteine.

Țesutul adipos constituie depozitul cel mai important de calorii — 60—90%. Acizii grași, depozitați sub formă de trigliceride, provin din sinteza locală din hidrocarbonate sau din fixarea acizilor grași liberi (AGL) proveniți din conversiunea lipidelor alimentare. Adipocitele eliberează prin degradarea trigliceridelor acizi grași și glicerol, utilizați ca material energetic.

Sistemul nervos nu are depozite energetice, consumă prioritar glucoză, în perioade de inaniție prelungită putînd utiliza ca material energetic și corpi cetonici.

Cei doi hormoni pancreatici antagoniști, insulina și glucagonul, apar esențiali în menținerea echilibrului energetic, între acumulare și consum.

— Insulina este prin excelență un hormon anabolic. Cînd glicemia excede limitele homeostatice devine stimulentul major al secreției insulinice, hormon necesar în restabilirea valorilor normale. Acțiunea hipoglicemiantă a insulinei se realizează prin creșterea transportului celular al glucozei, prin stimularea glucokinazelor necesare fosforilării glucozei, prin stimularea activității sintetazelor implicate în sinteza de glicogen. Se opune în același timp acțiunii factorilor antagoniști, contraregulatori, favorizanți ai hiperglicemiei: glicogenolitici, gluconeogenetici, stimulatori ai activității glucofosfatazelor. În aceste mecanisme, cercetări recente atribuie un rol important unui metabolit intermediar — fructozei 2—6-bifosfat (Fr 2—6 P_2), care ar controla activitatea celor două sisteme enzimatice: a fosfofructokinazei și fructozei difosfatazei esențiale în menținerea echilibrului dintre glicoliză și gluconeogeneză; la valori crescute de Fr 2—6 P_2, este stimulată glicoliza, iar la valori scăzute este favorizată gluconeogeneza (fig. 215).

Efectele insulinei asupra metabolismului hidrocarbonat sînt evidente la nivel hepatic, țesut muscular, adipos. Insulina acționează și asupra

Scanned with OKEN Scanner

celorlalte depozite energetice, stimulează lipogeneza și se opune lipolizei, stimulează transportul aminoacizilor și sinteza de proteine și se opune proteolizei. Mecanismul de acțiune a insulinei este dificil de explicat printr-o cale unică. Este probabil că acțiunile corelate sintezelor să se efectueze prin inducție enzimatică, iar cele care se opun mobilizării substratelor energetice printr-unul din mecanismele care inhibă activitatea AMPc-ului, intervenind în sinteza sau degradarea lui.

— Glucagonul este eliberat în condiții de hipoglicemie. Hormonul crește și menține valorile glicemiei prin glicogenoliză și gluconeogeneză. Furnizează substrat energetic nu numai din glicogen, dar și din alte macromolecule, proteine, grăsimi, hormonul avînd și acțiuni proteolitice și lipolitice. În perioadele de inaniție stimulează și producerea hepatică de corpi cetonici. Mecanismul de acțiune al glucagonului apare mediat prin sistemele enzimatice AMPc dependente cum este acțiunea asupra fosforilazei hepatice în procesul de glicogenoliză (fig. 216).

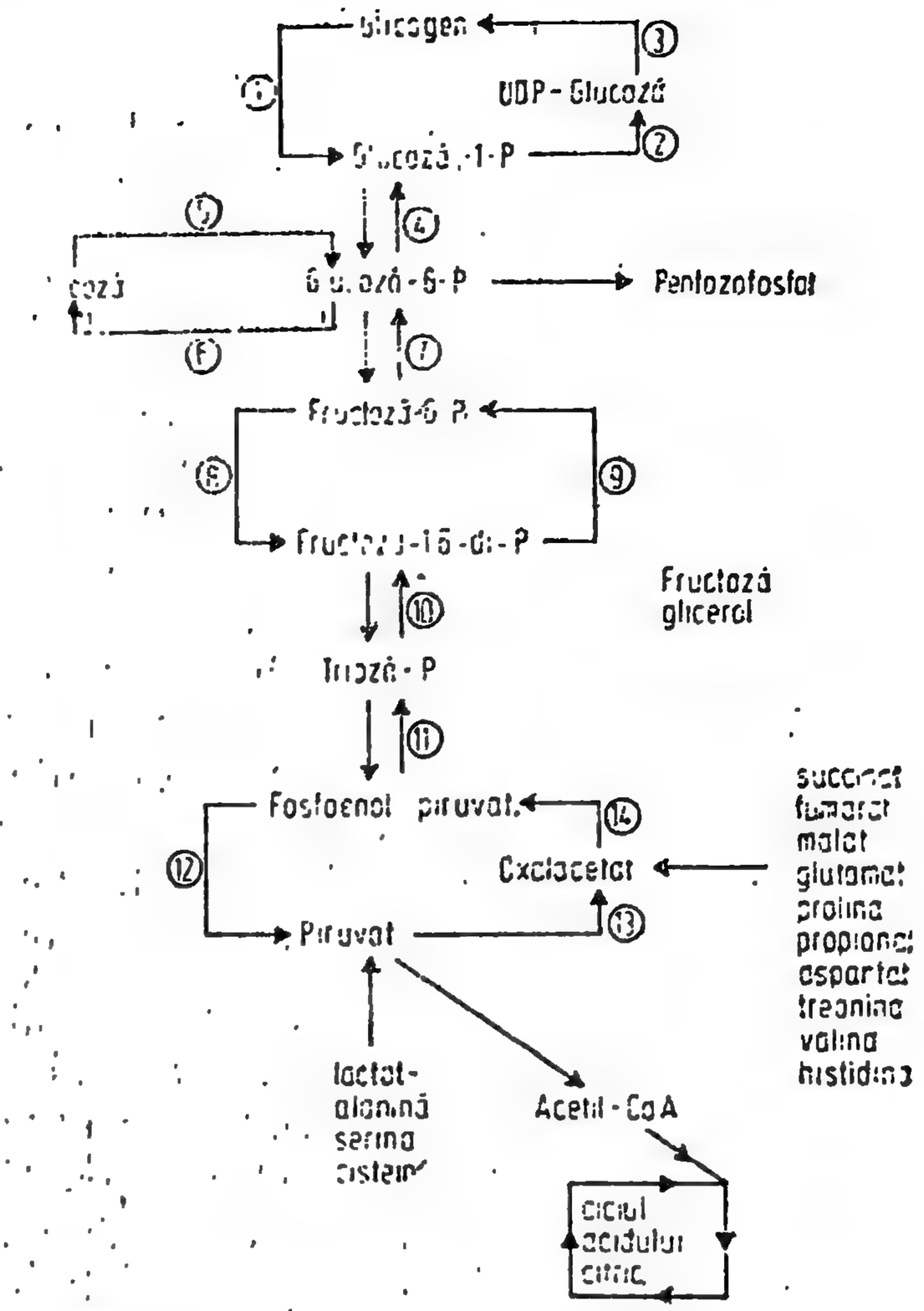


Fig. 215. Calea glicolizei și gluconeogenezei:
1 — fosforilază; *2* — glucozo-1-P-uridiltransferază; *3* — glicogensintetază; *4* — fosfoglucomutază; *5* — hexokinază; *6* — gluco-6-fosfatază; *7* — fosfoglucoizomerază; *8* — fosfofructozokinază; *9* — fructo-1,6-difosfatază; *10* — aldolază; *11* — multiple căi ce participă la glicoliză și gluconeogeneză; *12* — piruvatkinază; *13* — piruvatcarboxilază; *14* — fosfenolpiruvatcarbokinază.

Aceste două direcții operative ale hormonilor pancreatici, anabolică și catabolică, se reflectă în concentrația plasmatică a celor doi hormoni

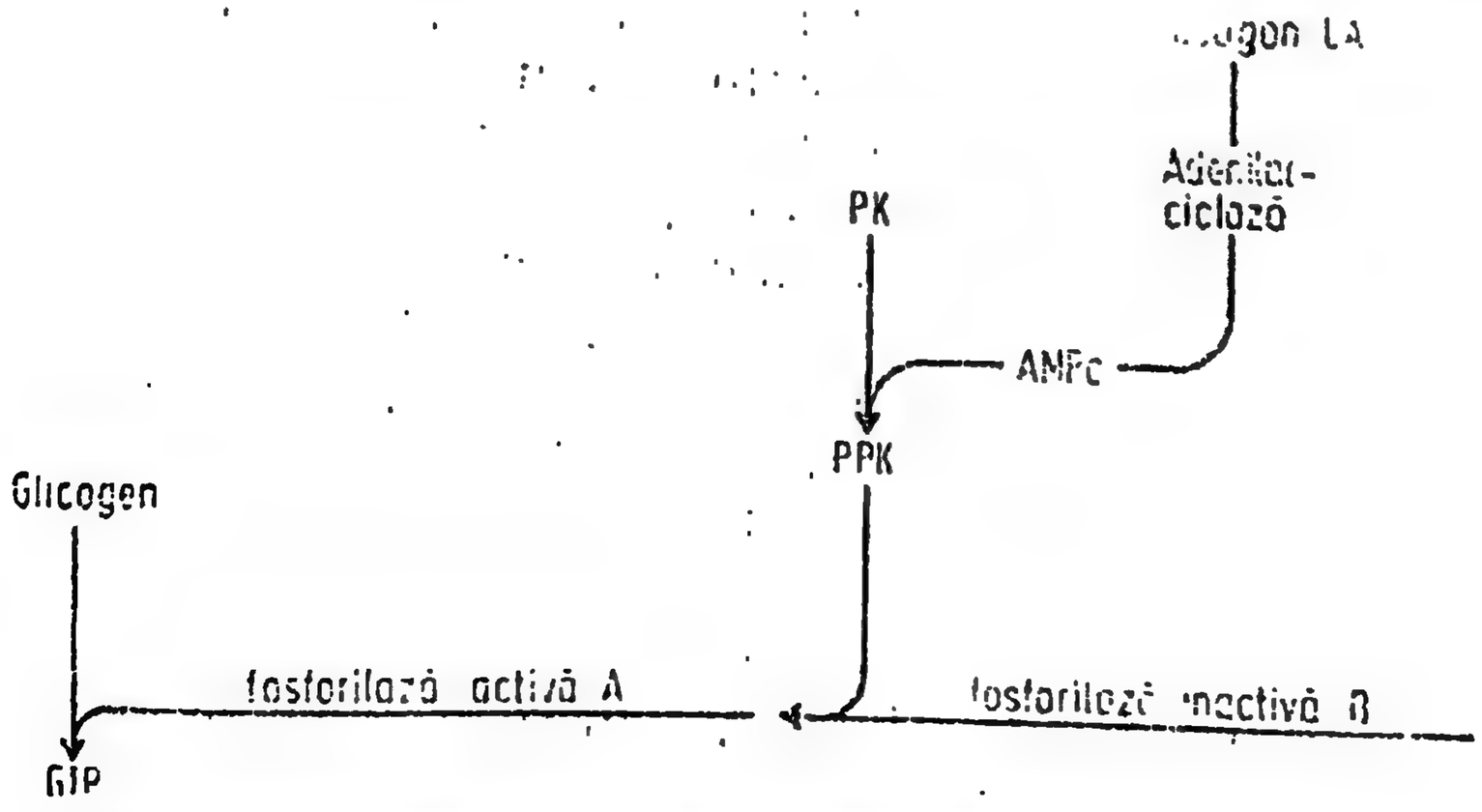


Fig. 216. Activarea fosforilazei de către glucagon, epinefrină.

Scanned with OKEN Scanner

raportul molar insulină/glucagon fiind, după unii cercetători, un indice mai fidel decît valorile hormonale considerate izolat. În condiţii bazale raportul I/G este de 3; scade la 0,4 după o perioadă de inaniţie de 24 ore. În perioadele de alimentaţie, cînd secreţia insulinei este solicitată, secreţia glucagonului este redusă, ceea ce permite acumularea substratelor energetice în depozite. În perioadele de inaniţie sau de consum crescut, creşte secreţia de glucagon pentru mobilizarea depozitelor şi stimularea producţiei hepatice de material energetic. Indiscutabil procesele sînt mai complexe. Acţiunile catabolice ale glucagonului sînt în ultimă instanţă controlate tot de insulină. Secreţia insulinei în perioadele de consum este mică, ineficientă pentru acţiunile de depozitare, dar suficientă pentru a controla şi modula acţiunile hepatice directe ale glucagonului ca şi efectele lui extrahepatice. În procesele catabolice, în menţinerea constanţei aportului energetic în ţesuturile vitale: creier, ficat, ţesut muscular, sînt implicaţi şi alţi hormoni contraregulatori, cu acţiune glicogenolitică, gluconeogenetică şi lipolitică, astfel, catecolaminele glicogenolitice, parţial gluconeogenetice şi lipolitice, corticosteroizii cu acţiune directă gluconeogenetică, hormonul de creştere cu acţiune mixtă, lipolitică, dar şi cu unele acţiuni „insuline like" mediate prin somatomedine.

Reglarea hormonilor pancreatici este foarte complexă, fiind determinată de factori nutritivi şi hormonali. Factorul major de reglare a ambilor hormoni rămîne concentraţia glucozei în sîngele arterial, creşterea valorilor stimulînd secreţia insulinei şi inhibiţia secreţiei glucagonului; invers — scăderea concentraţiei. Alţi stimuli sînt reprezentaţi de concentraţia unor aminoacizi: arginina stimulează ambii hormoni, lizina într-o măsură mai mică, leucina, fenilalanina sînt stimulatori insulinici, la fel concentraţia crescută a acizilor graşi şi în special a corpilor cetonici. În perioadele de ingestie, secreţia hormonilor pancreatici poate fi stimulată de hormoni gastrointestinali. De un deosebit interes apar observaţiile din ultimii ani care arată că unii enterohormoni ca GIP-ul este responsabil de eliberarea insulinei anticipat creşterii glicemiei, ceea ce presupune un mecanism entero-insular. Eliberarea înaintea creşterii semnificative a glicemiei apare ca un mecanism economic care previne creşterea ulterioară mai mare a glucozei din sînge.

Variaţi hormoni pancreatici şi extrapancreatici pot acţiona direct sau indirect, prin modificarea glicemiei, asupra secreţiei hormonale. O menţiune trebuie acordată relaţiilor dintre cei doi hormoni pancreatici, relaţii posibil directe, prin mecanism paracrin şi indirecte, prin mecanism de feedback; glucagonul stimulează direct secreţia insulinei, dar secreţia lui este inhibată de valorile insulinei. Hormoni cu acţiune de reglare directă sînt catecolaminele eliberate în condiţii de stres; prin alfa-receptori inhibă secreţia insulinei, prin beta receptori stimulează secreţia, rolul predominant fiind prin alfa-receptori. După unele observaţii prin alfa-receptori stimulează şi secreţia glucagonului. Alţi factori implicaţi în stimularea secreţiei insulinice este tonusul vagal, crescut în timpul ingestiei. Ca factor inhibitor, important pentru ambii hormoni este somatostatina. Şi pentru acest hormon s-a sugerat şi un efect paracrin.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA PANCREASULUI

DIABETUL ZAHARAT

Insuficiența insulinică — diabetul zaharat — este un capitol prezent în toate tratatele de medicină internă; din aceste motive nu vor fi prezentate decît unele aspecte endocrine etiopatogenice, clinice și diagnostice.

În ce privește patofiziologia diabetului, un număr de autori îl consideră ca datorat unei duble anomalii; insuficiența absolută sau relativă insulinică și excesului absolut sau relativ glucagonic. Autorii respectivi se bazează pe faptul că tulburările metabolice hepatice majore din diabet — glicogenoliza, gliconeogeneza și cetogeneza — nu se întîlnesc în absența totală a glucagonului, independent de valorile insulinemiei. S-a mai susținut că în diabetul sever insulino-dependent ca cel juvenil este un exces de glucagon care ar fi și cauza decompensărilor frecvente. Marea parte a specialiștilor nu sînt de acord, în condiții amintite valorile glucagonului fiind în limitele normalului. Unii admit că în decompensări, apărute deseori în condiții de stres, ar crește secreția tuturor hormonilor contraregulatori, nu exclusiv a glucagonului, deci și a catecolaminelor, corticosteroizilor, GH.

Independent de rolul atribuit glucagonului, insuficiența insulinică se caracterizează prin hiperglicemie și glicozurie. Hiperglicemia are două componente, supraproducția de glucoză și subutilizarea ei periferică. Sursa glucozei este exogenă, alimentară și endogenă, produsă prin glicogenoliză și gluconeogeneză, subutilizare prin turburările de transport, depozitare, utilizare a glucozei, sensibilitatea receptorilor. În absența insulinei procesele de producție hepatică ca și de mobilizare a substratelor energetice sînt exacerbate; se produc glicogenoliză, gluconeogeneză, lipoliză, cetogeneză, proteinoliză, cu complicațiile cunoscute, acute și cronice.

Complicațiile acute sînt o consecință a decompensărilor metabolice induse de carența insulinică asociată sau nu secreției crescute a unuia sau mai multor hormoni contraregulatori, care favorizează creșterea producției hepatice și mobilizarea substratelor energetice periferice. Hiperglicemia și glicozuria secundară antrenează diureza osmotică, hiperosmolalitatea și deshidratarea, care precipită coma hiperosmolară. Coma hiperosmolară este o complicație mai frecventă la vîrstnici cu deficiențe în hidratare. În coma cetoacidozică se adaugă alterările metabolice determinate de mobilizarea excesivă a acizilor grași liberi care, în prezența utilizării ineficiente a glucozei sînt preluați de ficat și convertiți în corpi cetonici. Corpii cetonici scad *p*H-ul plasmatic și,

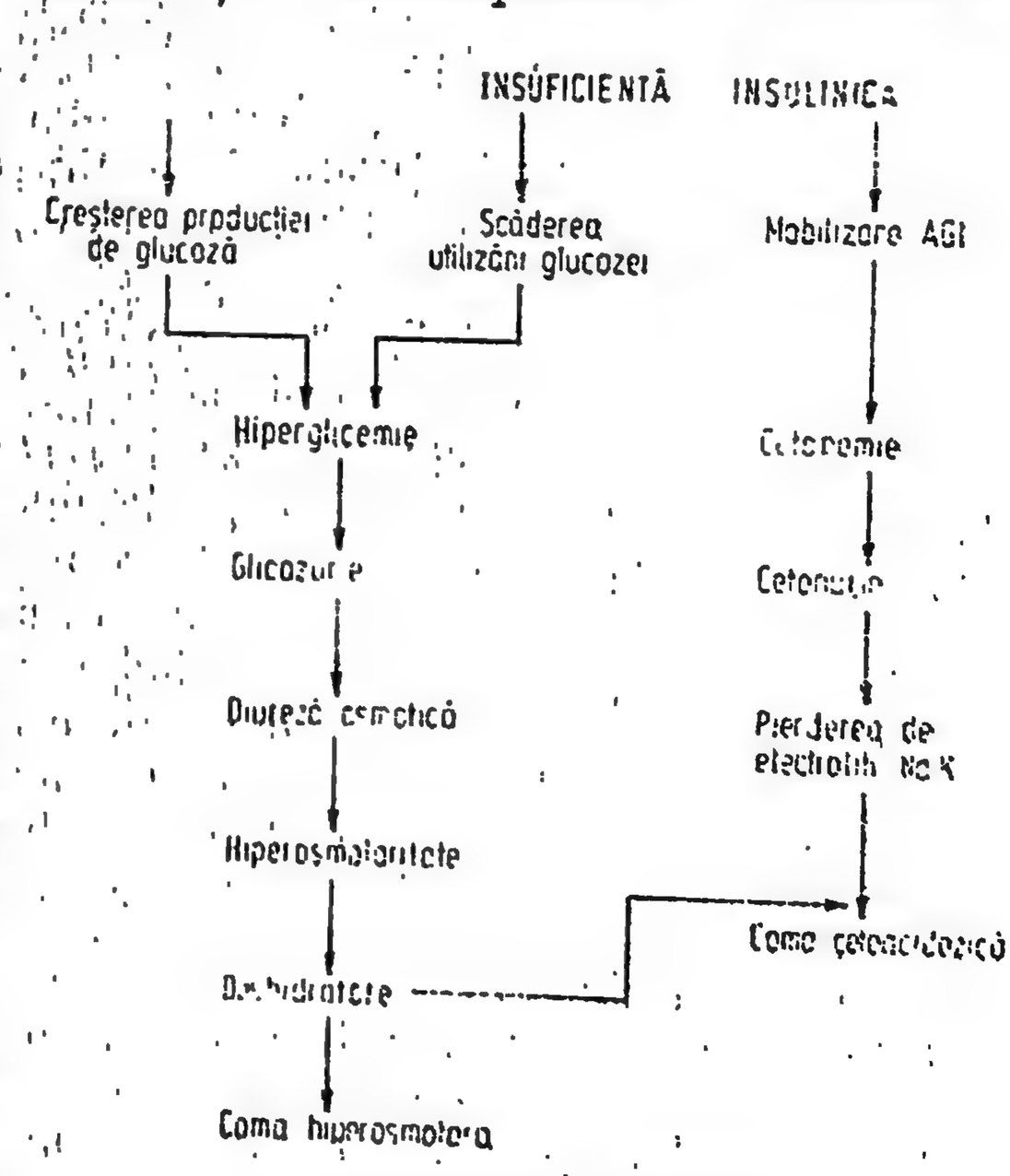


Fig. 217. Comele diabetice.

Scanned with OKEN Scanner

fiind acizi puternici, în eliminarea lor antrenează bazele fixe, Na, K (fig. 217). Altă complicaţie acută — acidoza lactică — nu este specifică diabetului; poate apare şi în alte circumstanţe (de exemplu în blocarea gluconeogenezei din lactat cum se observă în tratamentul cu biguanide).

Complicaţiile cronice ale diabetului sînt obişnuit vasculopatiile. Unele leziuni de tipul atero- şi arteriosclerozei nu sînt specifice şi pot fi corelate tulburărilor metabolice. În ce priveşte leziunile vasculare considerate specifice — microangiopatia diabetică — mecanismul este încă neelucidat. În decursul anilor s-au emis variate ipoteze — acceptate temporar. Astfel, una din primele ipoteze a fost a unei anomalii genetice asociată diabetului, microangiopatia fiind prezentă la membrii nediabetici ai familiei unui diabetic. Alte ipoteze au susţinut antigenitatea insulinei care ar forma complexe antigen-anticorp. S-a sugerat chiar intervenţia unui alt hormon, ca cel de creştere, unele observaţii sugerînd o corelaţie între valorile acestui hormon şi evoluţia retinopatiei diabetice, o ipoteză susţinută chiar recent a fost a devierii metabolismului glucozei cu reducerea directă a glucozei în C_1 şi formarea de polialcooli, aşa-numita cale a sorbitolului. Cercetările asupra neuropatiei diabetice confirmă acumularea sorbitolului proporţional gradului hiperglicemiei; ipoteza nu poate explica celelalte complicaţii cum ar fi nefropatia diabetică. Ipoteze mai recente sugerează că leziunile proliferative vasculare, îngroşarea intimei şi a membranei bazale arteriolare, caracteristice microangiopatici nu ar fi leziuni specifice diabetului; pot apărea în cadrul acumulării variatelor noxe, fiind favorizate de hipertensiunea arterială. Ar explica apariţia lor tardivă de la anumită vîrstă. Examenele necroscopice au mai arătat că leziunile nu sînt localizate ci generalizate, în afara localizărilor obişnuite care se traduc prin retinopaţia, neuropatia şi nefropatia diabetică, leziuni similare întîlnindu-se în cord şi alte organe şi ţesuturi. Predominanţa leziunilor în anumite teritorii s-ar explica prin structura vasculară particulară şi prin caracteristicele circulaţiei regionale. Oricum, patologia microvasculară la diabetici este cunoscută de mult şi de cînd tratamentul insulinic a prelungit viaţa, frecvenţa şi importanţa acestor complicaţii a crescut. Anomaliile retiniene şi renale, neuropatiile, tulburările de circulaţie cu obstrucţie, ultimele datorate mai mult leziunilor macrovasculare, sînt atît de frecvente şi caracteristice clinic încît pot fi considerate ca făcînd parte din sindromul diabetic şi tratate ca atare.

Cauzele diabetului. Ca şi pentru alte afecţiuni endocrine se acceptă o *formă primară* — *pancreatică* şi o *formă secundară* — *extrapancreatică*. datorată unei anomalii în reglarea homeostatică.

— *Diabetul primar* poate fi datorat unei anomalii genetice, concordanţa între gemenii identici fiind între 30—50%. Cercetările moderne au arătat, de altfel, că procesul diabetic este asociat unei histocompatibilităţi particulare (HLA D/DR). Nu este precizat modul de transmisie — recesiv sau dominant — şi nici defectul mono- sau poligenic. Posibil, există mai multe forme de diabet ereditar între alte forme au fost semnalate mai recent defecte în scindarea proinsulinei în insulină şi rezistenţa genetică a receptorului insular. Altă cauză, corelată predispoziţiei genetice, este diabetul autoimun. S-au izolat doi anticorpi, unul specific suprafeţei celulelor beta-insulare, altul corelat unui antigen citoplasmatic. Ca şi în alte afecţiuni endocrine autoimune se sugerează o anomalie a limfocitelor T supresoare. Diabetul autoimun poate fi asociat altor afecţiuni autoimune endocrine; într-un caz studiat de noi diabetul

Scanned with OKEN Scanner

coexista cu boala Hashimoto și Addison. Și în această patologie autoimună multiplă sînt în prezent discuții dacă anticorpii sînt specifici fiecărui organ sau este vorba de un anticorp unic care răspunde la mai mulți antigeni. Observațiile făcute cu anticorpi monoclonali au arătat că pot reacționa cu organe endocrine multiple (pituitară, tiroidă, mucoasă gastrică, pancreas) și prezența unor anticorpi cu reacții multiple ar putea explica unele asocieri în patologia endocrină autoimună multiplă, ipoteză care necesită confirmare.

Între cauzele diabetului primar dobîndit, cele mai frecvente apar infecțiile virale: oreion, coxsackie B_4, rubeolă, mononucleoză, virusul citomegalic. Perioada de distrugere pancreatică este variabilă și apare în funcție de infecția virală, de la cîteva săptămîni în coxsackia B_4 la cîțiva ani în rubeolă. Aceasta s-ar putea explica fie prin agresivitatea virotică, fie prin reacțiile autoimune asociate. Observații recente sugerează, de altfel, prezența de anticorpi la anticorpii antivirali (antiidiotype antibodies to antiviral antibodies).

— *Diabetul secundar*, poate fi datorat unei patologii endocrine hiperfuncționale cu exces de hormoni hiperglicemianți: acromegalie, sindrom Cushing, feocromocitom, glucagonom sau cauzelor hormonale iatrogene terapia excesivă cu steroizi corticosuprarenali, contraceptive. În aceste condiții apariția diabetului, mai rapidă sau lentă, este în funcție de condițiile asociate favorizante ca și de integritatea aparatului de insulinogeneză. Posibilitatea unui diabet periferic prin defect de receptori este în cercetare, defectul putînd fi genetic sau dobîndit. Observațiile au demonstrat în unele afecțiuni endocrine și metabolice deficiențe de receptori, interesînd concentrația sau afinitatea lor, astfel, în exces de hormon de creștere, obezitate, diabet, concentrația receptorilor este scăzută, în sindromul Cushing afinitatea este redusă. Și în acromegalie, în funcție de evoluția diabetului, poate fi interesată afinitatea receptorilor.

Diagnosticul diabetului se face pe baza examenului clinic; de la jumătatea secolului trecut s-au introdus și probele de laborator: prezența hiperglicemiei și glicozuriei. De la începutul secolului nostru în formele asimptomatice a fost necesară introducerea unor teste dinamice ca administrarea unei cantități de glucoză pentru a controla capacitatea bolnavului de a-și menține homeostazia. În termenii actuali proba se numește testul oral al toleranței la glucoză (OGTT). Testul a fost acceptat de toate societățile medicale naționale și internaționale.

După cercetările amănunțite făcute de trei mari organizații internaționale: comitetul de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), grupul național de diabetologi din USA (NDDG) și asociația europeană pentru studiul diabetului (EASD), s-au recomandat criteriile care, chiar dacă nu sînt identice pentru cele trei grupe, au aspectele principale comune. Cantitatea de glucoză administrată este de 75 g; la copii 1,75 g/kg/corp/greutate ideală; se impune un regim hidrocarbonat nerestrictiv 3 zile înaintea testului. Glicemia bazală se face după 10—14 ore de nemîncare și la 2 ore după administrarea glucozei. Se pot face și recoltări intermediare la 30', 60', 90'; nu obligatoriu. Dozările se fac în sîngele capilar sau venos, cu ajustările necesare, în sîngele total sau preferabil în plasmă concentrația glucozei se exprimă în mg/dl sau echivalentul în mmol/l (valori rotunjite).

Experții consideră că valorile variază foarte mult între țări sau chiar în aceeași țară. După West, la 2 ore, concentrațiile cele mai mari

Scanned with OKEN Scanner

la normali variază între 110 și 180 mg/dl: în medie — 140 mg/dl. Pentru diagnosticul de diabet zaharat, valorile glicemiei bazale trebuie să fie egale sau mai mari de 140 mg/dl, peste 8 mmol/l, iar la 2 ore trebuie să fie egale sau mai mari de 200 mg/dl sau echivalentul de 11 mmol/l. Valorile între 120 și 200 sînt considerate cazuri de margine, borderline diabetes; acești bolnavi sînt clasați într-o grupă aparte nediabetică sub termenul de toleranță la glucoză inadecvată (IGT). Din două studii longitudinale pe circa 10 ani realizate de experții englezi, numai un procent de 1,2% pe an din acești bolnavi evoluează spre diabet, în rest spre normal. Autorii englezi au mai semnalat că OGTT se aplică în general la adulți, dar vîrsta induce unele variații biologice care interesează greutatea, tensiunea arterială, funcția tiroidiană, lipidele plasmatice, care pot influența răspunsul la OGTT. Se consideră alterarea de vîrstă, în special după 50 ani, echivalentă creșterii glicemiei la 2 ore, în medie cu 10 mg/dl la fiecare decadă. Keen și Fuller consideră tulburarea în homeostazia glucozei ca un factor de risc pentru bolile arteriale la orice vîrstă, cu atît mai mult la bătrîni, dar există și păreri că intoleranța fiind fiziologică, diagnosticul diabetului la vîrstnici să fie apreciat numai după hiperglicemia bazală.

Criteriile diagnosticului de diabet (DM) după aceste recomandări sînt următoarele:

	Glucoză bazală	*la 2 ore*
DM		
WHO	⩾ 140 (8,0)	⩾ 200 (11,0)
NDDG	⩾ 140 (7,8)	⩾ 200 (11,1)
EASD	⩾ 140 (8,0)	⩾ 200 (11,0)
IGT		
WHO	140 (8,0)	140—200 (8—11)
NDDG	140 (7,8)	140—200 (7,8—11,1)
EADS	140 (8,0)	140—200 (8—11)

Intre alte criterii diagnostice este dozarea insulinei. Sînt încă dificultăți tehnice în standardizarea metodei, ceea ce face dificilă aplicarea în studii populaționale. De asemeni există mari variații individuale ale valorilor bazale și după administrarea glucozei. Interpretările sînt de asemeni discutabile; unii autori consideră răspunsul redus — după administrarea glucozei — ca un criteriu de deteriorare insulinogenetică după alții — invers — leziunea inițială diabetică s-ar însoți de un exces compensator insulinic. Metoda este necesară pentru studiul diabetului, mai puțin pentru cercetările epidemiologice. Din 1976 a fost introdusă și cercetarea hemoglobinei glicolizate (GHb) metodă eficientă în controlul terapeutic, mai puțin în diagnostic. Se mai utilizează teste de sensibilizare speciale, cu corticosteroizi pentru decelarea diabetului latent, cu sulfoniluree pentru aprecierea rezervelor de insulină, cu insulină pentru evaluarea rezistenței la insulină și altele.

Clasificarea diabetului zaharat propusă de NDDG din U.S.A. în 1979 și preluată de (WHO) în 1980 a avut în vedere unele criterii: clasificarea să fie adaptată la toate cazurile, un caz să fie încadrat într-o singură clasă după criterii simple, pe cît posibil fiecare clasă să fie etiologic omogenă, terminologia să fie clinic descriptivă, clasificarea să fie modificabilă în raport cu noile progrese. Clasificarea include și unele categorii nediabetice, dar acestea nu sînt trecute în clasa diabeturilor. Clasi-

Scanned with OKEN Scanner

ficarea clinică a *diabetului zaharat* — diabetes mellitus — (DM), după criteriile propuse este următoarea:

a. diabetul insulino-dependent (IDDM) tip 1 este tipul clasic cunoscut anterior ca formă juvenilă, cu crize frecvente ceto-acidozice, HLA D/DR sau asociații autoimune, infecție virală implicată direct sau indirect. Obișnuit se întîlnește la tineri; are debut abrupt, uneori cu cetoză; nu au rezerve de insulină; tratamentul cu insulină este obligatoriu;

b. diabetul insulino-independent (NIDDM) tip 2 este subdivizat în forma fără obezitate și cu obezitate. Inițial era cunoscut ca diabet cu debut la maturitate. Etiologia eterogenă este dificil de clasificat; deseori este asociat obezității și are caracter familial; debutul este insidios la vîrste tîrzii și rareori asociat cetozei; tratamentul cu insulină este opțional, existînd rezerve de insulină;

c. alte tipuri de diabet datorate unor cauze particulare pancreatice sau extrapancreatice: hormonale, iatrogene, anomalii de receptori, genetice, alte asociații. Diabetul gestațional, cu debut și detectare în sarcină are risc de morbiditate și mortalitate fetală; este asociat cu fetomegalie, risc crescut pentru diabet matern — ulterior.

Toleranța inadecvată la glucoză (IGT) determinată numai prin OGTT, după criteriile discutate, nu intră în clasificarea diabetului. Similar NIDDIM este subdivizat în forme fără sau cu obezitate. Inițial această formă era cunoscută ca diabet chimic sau preclinic; în prezent intră în categoria borderline diabetes. Formele eterogene sînt asociate și vîrstei. Riscul este crescut pentru bolile vasculare.

O ultimă clasă o constituie cea *cu risc statistic* care include bolnavi care au avut sau nu modificări ale toleranței la glucoză și au fost încadrați în trecut în diabet potențial sau latent. Risc statistic este pentru diabet tardiv.

Indiscutabil că și această clasificare nu poate să cuprindă toate formele de diabet, de exemplu diabetul tropical reprezintă o formă particulară cu variate subtipuri. Caracteristice acestui diabet sînt starea de subnutriție severă, diabet sever cu cetoză și dependența periodică de tratamentul insulinic (PIDDM). Aceste forme necesită a fi studiate în continuare, inclusiv epidemiologic.

Grupele de experți consideră clasificarea actuală ca mai apropiată de realitate și adecvată practicii medicale, dar criteriile mai necesită revizuiri și ameliorări.

Terapia diabetului. Scopul terapiei este de a ameliora anomalia metabolică în tipul 1 și secreția endogenă de insulină în tipul 2 de diabet. În timpul 2 NIDIM, instituirea regimului hipocaloric, poate ameliora solicitarea secreției insulinice. La cei cu greutate normală tratamentul începe tot prin regim adecvat carenței relative de insulină. Regimul este în funcție de vîrstă, sex, profesie. Adultul necesită 30 calorii/kg/corp/zi, copiii și tinerii ceva mai mult. Acestea vor fi acoperite cu hidrocarbonate care vor fi menținute la valori constante, 180 g/zi adult tînăr, 100 g/zi, vîrstnic. Valorile vor fi crescute la cei cu muncă fizică grea pînă la 260 g/zi. Proteinele se administrează la valorile cunoscute 1—1,5 kg/kilocorp/zi, la copii 2 g/kilocorp/zi restul de circa 40% din totalul caloriilor se completează cu grăsimi. La regim se poate adăuga, dacă nu sînt contraindicații, exercițiul fizic (mușchii consumă glucoză și în absența insulinei).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă după 2—3 luni de regim valorile glicemiei și OGTT rămîn anormale, se introduce terapia orală hipoglicemiantă. Derivatele de sulfoniluree din prima generație, clorpropamida și tolbutamida, este cunoscut că acționează prin intermediul pancreasului, stimulînd eliberarea de insulină și sensibilitatea celulelor beta-pancreatice la glucoză. Produsele mai noi de tipul glibenclamidei, glipizidei etc. par, cel puțin după observațiile experimentale pe animalele de laborator, să stimuleze și creșterea celulelor insulare. Preparatele diferă ca durată de acțiune:

	Doza/zi	Durata de acțiune maximă
Tolbutamidă	0,5—1 g	4 ore
Clorpropamidă	100—375 g	35 ore
Glibenclamidă	0,5—25 mg	12 ore

Dacă bolnavul nu răspunde la unul din preparate este puțin probabil ca boala să se amelioreze prin schimbarea preparatului. Derivatele de sulfoniluree pot determina unele efecte secundare: rash cutanat, anorexie, diaree, valuri de roșeață după ingerarea alcoolului. De amintit că aceste medicamente induc hipoglicemie, în special clorpropamida și că durata hipoglicemiei este obișnuit mai lungă față de timpul de acțiune al preparatului și necesită tratament 2—3 zile.

Grupul universitar din S.U.A., în programul asupra diabetului, a urmărit circa 10 ani un număr de diabetici cu tratamente unice: numai regim, hipoglicemiante orale sau insulină. Concluziile cercetării au fost că în grupul tratat cu derivații sulfonilureei, incidența morbidității cardiovasculare și a mortalității a fost crescută față de celelalte grupe. Rezultatele n-au fost confirmate de alte două studii, unul tot în S.U.A., altul în Anglia; totuși nu se exclude posibilitatea participării derivațiilor sulfonilureei în unele complicații cardiovasculare ale diabeticilor.

Biguanidele au fost, de asemenea, utilizate pentru multiplele lor acțiuni prin care ameliorează metabolismul hidrocarbinat: descreșterea apetitului, reducerea absorbției intestinale de glucoză, inhibarea formării glucozei din lactat la nivel hepatic, creșterea transportului glucozei în mușchi, acțiuni independente de activitatea celulelor beta-insulare. Biguanidele, în special fenforminul, determină acidoza lactică și pot da complicații letale la cei cu deficiențe preexistente hepatice, renale, cardiovasculare; din aceste motive în unele țări, ca Anglia, utilizarea lor a fost interzisă.

Diabetul de tip 1, insulino-dependent IDDM, necesită tratamentul de substituție cu insulină. De la introducerea tratamentului insulinic s-au ridicat probleme privind puritatea preparatului și modul de administrare, în general, controlul insulinic fiind de scurtă durată. Cercetările au fost concentrate în aceste direcții pentru obținerea de preparate insulinice cît mai purificate și de preparate cu acțiune de mai lungă durată pentru acoperirea unei perioade mai largi.

Insulinele utilizate în tratament, extrase de la bovine, porcine și în ultimul timp insulina umană, nu diferă mult între ele. Insulina porcină diferă de cea umană printr-un singur aminoacid terminal al lanțului B (30): la om treonină, la porcine alanină; ambele insuline, umană și porcină, diferă de cea bovină prin doi aminoacizi din lanțul A (8) — alanină în loc de treonină și A (10) — valină în loc de izoleucină, la om existînd și a treia diferență în aminoacidul din B (30), care la bovine

Scanned with OKEN Scanner

este identic cu cel de la porcine — alanină în loc de treonină; în rest structurile sînt identice. Aceste diferenţe nu sînt în zonele critice ale moleculelor şi nu par să influenţeze legarea de receptori şi activitatea hormonală, dar cel puţin teoretic ar putea influenţa solubilitatea şi difuzibilitatea hormonului. Oricum, antigenitatea insulinei a fost corelată mai mult preparatelor contaminate cu precursori, derivaţi, produşi de degradare sau alţi hormoni pancreatici. Insulina porcină a fost obţinută foarte purificată şi este un preparat terapeutic fără efecte secundare, pe cînd cea bovină sau mixtă, prin impurităţile ce le conţine, este antigenică şi determină reacţii alergice, rezistenţă la insulină, lipoatrofii la locul injecţiei. Unii consideră că şi preparatele foarte purificate nu sînt complet neimunogene, prin extracţie şi depozitare formîndu-se polimeri insulinici şi agregate prin complexare cu zincul. Alte aspecte privind tratamentul insulinic sînt corelate cu modul şi tipul de insulină administrat: absorbţia insulinei administrată subcutan este uneori eratică; absorbţia rapidă a insulinei este uneori mai înceată, iar deseori absorbţia insulinei intermediare este defectuoasă. Aceste aspecte nu pot fi corelate cu variaţiile de specie, dar sînt importante, putînd fi o cauză a leziunilor vasculare a bolnavilor trataţi cu insulină. În prezent s-a introdus pompa electrică cu cateter, care permite infuzia continuă a insulinei intraperitoneal sau subcutan şi se studiază includerea insulinei în lipozomi pentru administrare orală, metodă în stadiu experimental.

În ultimul timp se cercetează insulina umană şi s-au făcut unele progrese în această direcţie. Insulina umană are mai multe surse: *a.* cea naturală endogenă, produsă de pancreas in situ, din extracte pancreatice umane sau culturi de insule; *b.* cea total sintetică, produsă prin sinteză chimică, are secvenţele şi structura tridimensională a insulinei umane; *c.* cea semisintetică — un produs natural realizat de pancreasul de porcine prin clivarea şi substituirea secvenţei care diferă de insulina umană. Se utilizează tripsina care catalizează ambele procese de desfacere şi sinteză. Altă tehnică este de recombinare a DNA-ului, utilizîndu-se *Escherichia coli*, dar cercetările privind potenţa acestor preparate comparativ cu insulina purificată porcină sînt încă în studiu; faptul că unele prognoze au arătat că sursele animale de insulină vor scădea simţitor în viitor demonstrează că aceste eforturi în obţinerea unei insuline umane vor putea rezolva o eventuală criză pe piaţa insulinei.

Cu posibilităţile actuale de tratament trebuie avut în vedere că administrarea insulinei se face după secreţia fiziologică, în funcţie de programul alimentar şi de conţinutul în hidrocarbonate al alimentelor. Pentru a se evita administrările repetate, la un regim echilibrat, se pot utiliza insuline cu durată de acţiune diferite, cu acţiune rapidă, semilentă sau intermediară şi lentă sau ultralentă, prin care se poate acoperi în întregime necesarul de 24 ore. Preferabil la bolnavii cu alergii, rezistenţă la insulină, lipoatrofii, să se utilizeze insulină porcină, monocomponentă.

Schematic după acţiunea maximală şi durata de acţiune, insulina a fost grupată în trei categorii: *a.* insulina solubilă neutră cu maximum de acţiune la 2—5 ore şi durata 8 ore; *b.* insulină intermediară, semilentă cu maximum de acţiune la 4—12 ore şi durata 18—24 ore; *c.* insulină lentă şi ultralentă cu maximum de acţiune la 12—24 ore, durata 24—48 ore. Metoda cea mai flexibilă este utilizarea a două administrări pe

Scanned with OKEN Scanner

zi, dimineața și seara, cu două tipuri de insulină rapidă și semilentă. În acest mod efectele și reglarea pot fi urmărite chiar de bolnav. Apariția fenomenelor de hipoglicemie matinală indică reducerea dozelor de insulină de seară; invers, creșterea glicemiei și prezența glicozuriei matinale indică creșterea insulinei de seară sau a celei matinale. Dacă hipoglicemia este în special seara și hiperglicemia este matinală se pot inversa preparatele. Bolnavul își poate urmări singur reacțiile hipoglicemice după semnele clinice. Au fost introduse teste de dozare ale glicemiei care pot fi manipulate de bolnavi, dar nu sînt încă difuzate pe scară largă. Pentru controlul hiperglicemiei se poate urmări glicozuria, existînd numeroase teste de tipul clinetestului. Obișnuit cînd se schimbă doza de insulină, ajustarea se face treptat, cu circa 2 U.I./zi și nu se modifică în același timp ambele doze. Dozele de insulină se cresc, în general, în cazul infecțiilor și se reduc în exercițiile fizice.

Hipoglicemia este o complicație obișnuită a tratamentului insulinic, consecința dozelor inadecvate, a nealimentației la timp, efortului fizic prezenței anticorpilor. După insulina solubilă efectele apar brusc și sînt dramatice; după insulina lentă sau semilentă simptomele apar treptat, insiduos, crizele predominînd în cursul nopții. La vîrstnici pot apărea fenomene neurologice focale, simulînd accidentul vascular cerebral. Tratamentul hipoglicemiei se face cu glucoză, oral sau intravenos, după severitatea crizei; la nevoie se poate administra glucagon.

Tratamentul cetoacidozei diabetice se face cu insulină pentru dublu efect: scăderea glicemiei și inhibiția acțiunii hormonilor contraregulatori. Sînt încă discuții privind administrarea dozelor. Numeroase studii publicate în ultima vreme subliniază eficiența dozelor mici care readuc la normal tulburarea metabolică, fiind efective chiar în stările cu stupoare, la aceste doze complicațiile hipoglicemice sau/și hipokaliemice fiind mai reduse. Susținătorii dozelor mari argumentează insulino-rezistența deseori întîlnită în cetoacidoze, după unele observații rezistența fiind la nivel de receptori. Concluzia acestor opinii diferite este că terapia se poate începe cu doze mici, circa 10 U.I./oră în infuzie, în caz de rezistență putîndu-se trece la dozele mari de 50—100 U.I. intravenos, la 1—2 ore. Infuzia de insulină nu se oprește în prezența cetoacidozei, chiar dacă glicemia scade, la nevoie putînd fi infuzată glucoza. Deshidratarea se combate prin administrarea lichidelor; la adult necesarul este de 3—5 l și rehidratarea necesită uneori 1 litru/oră primele 2—3 ore. În funcție de natremie sînt utilizate soluții saline de 0,45—0,9%. Sărurile de K, soluțiile de glucoză sînt uneori necesare. Facultativ, în funcție de particularitățile clinice, se poate adăuga bicarbonat de Na sau fosfat.

Tratamentul diabetului insulino-dependent autoimun a fost recent dezbătut într-o ședință a specialiștilor din S.U.A. Se consideră că tratamentul imunoregulator (globuline antilimfocitare, corticosteroizi, ciclosporine și altele) este încă în stadiul experimental și ar fi prematură introducerea lor în clinică; cel mult s-ar putea experimenta în continuare în clinici care dispun de toate tehnicile necesare unui control riguros. Cei mai mulți cred că riscul este prea mare față de beneficiile acestei terapii. Ca argumente au fost invocate: heterogenitatea diabetului, ceea ce presupune că numai o parte este de natură autoimună și criteriile limitate de diagnostic precoce al diabetului autoimun; diagnosticul tardiv al acestei forme, cînd sînt prezente leziunile majore, contraindică terapia imunoregulatoare.

Scanned with OKEN Scanner

În formele de diabet pancreatic secundar unor cauze endocrine sau iatrogene, terapia etiologică este esențială: extirparea tumorii sau reducerea hiperplaziei țesutului secretor (acromegalie, sindrom Cushing, feocromocitom, glucagonom) sau reducerea terapiei steroide în formele iatrogene.

HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia este un simptom care însoțește variate tulburări endocrine și neendocrine, foarte puține forme putînd fi încadrate ca entități nosologice. Clinic se disting trei forme: acută, subacută și cronică.

Forma acută, cea mai obișnuită, este iatrogenă; apare după administrarea insulinei. Se caracterizează prin: transpirații, tremurături, tulburări vizuale, anxietate. Dacă este severă și necorectată în timp apar convulsii, comă.

Forma subacută se însoțește de somnolență, uneori tulburări de comportament.

Forma cronică determină modificări progresive ale sistemului nervos, fenomene de neuroglicopenie traduse prin variate neuropatii și psihoze.

Fenomenele neuroglicopenice sînt explicate prin faptul că glucoza reprezintă sursa majoră de energie pentru celule nervoase. Unele observații arată că cea mai mare parte intră în pool-ul aminoacizilor; numai 30% este oxidată în CO_2, și apă prin glicoliză. Oxidarea glucozei corelează cu utilizarea O_2, dar creierul este mai sensibil la anoxie și poate tolera perioade mai lungi de hipoglicemie, probabil prin utilizarea altor substrate energetice; aminoacizi, corpi cetonici. Transportul celular al glucozei este relativ constant și într-o măsură independent de valorile glicemiei, ceea ce explică fenomenele de neuroglicopenie ale vîrstnicilor cu glicemie normală, dar cu leziuni de arterioscleroză. Experimental s-au arătat și alte diferențe; carența de glucoză se însoțește de creșterea intracelulară de Na și K și de edem; ceea ce nu se observă în anoxie.

Sensibilitatea diverselor arii ale sistemului nervos este în funcție de evoluția filogenetică; cea mai mare parte a structurilor apărute tardiv — neocortexul — au un consum crescut de O_2, spre deosebire de structurile vechi — paleocortexul —, care au un consum mai redus. Simptomele vor apărea în funcție de această sensibilitate, inițial sînt prezente fenomene corticale caracterizate prin somnolență, transpirații, tremurături, stări lipotimice; ulterior apar fenomenele subcorticale — diencefalice — cu pierderea conștienței, mișcări primare, spasme clonice, hiperreflectivitate; urmează fenomenele mezencefalice, ultimele fiind cele bulbare cu comă profundă, pierderea reacțiilor pupilare, hiporeflectivitate, hipotermie. Uneori coma profundă poate apărea direct fără fenomene corticale sau subcorticale, cum se întîmplă în panhipopituitarismul necorectat.

Neuroglicopenia poate determina leziuni variate și severe ale sistemului nervos central și periferic: edeme, ischemie, uneori demielinizări sau necroze ale ariilor corticale, ganglionilor bazali, hipocampului sau ale nervilor periferici. Leziunile pot deveni ireversibile și în unele observații ale Institutului nostru s-au semnalat relații între sindromul hipoglicemic al copilului și apariția crizelor comițiale. În cazuri severe, inde-

Scanned with OKEN Scanner

pendent de vîrstă, s-au semnalat variate fenomene psihice: tulburări de comportament, stări confuzionale, fenomene discordante. Polimorfismul clinic al hipoglicemiei nu îndreptăţeşte însă atribuirea oricărei tulburări de origină obscură neuroglicopeniei.

În general, hipoglicemiile sînt grupate în două mari categorii:
a. *reactive, cu glicemie bazală normală*, fenomenele hipoglicemice devenind evidente în funcţie de variaţi stimuli;
b. *cu valorile glicemiei bazale scăzute.*

Din prima categorie, cu glicemia bazală normală, fac parte:
— hipoglicemiile postprandiale întîlnite după gastrectomii parţiale, piloroplastii, vagotomie. Absorbţia rapidă a glucozei determină ripostă exagerată insulinică. Obişnuit aceste hipoglicemii apar pînă la 3 ore de la ingestie;
— hipoglicemiile postprandiale ale diabeticilor în fază compensată, care sînt tardive, la circa 4 ore de la ingestie; ele se explică prin secreţia întîrziată a insulinei. Ripostă tardivă hipoglicemică se întîlneşte şi în unele cazuri cu obezitate şi răspuns inadecvat la testul toleranţei la glucoză (IGT), ca şi în fazele iniţiale ale diabetului extrapancreatic (acromegalie, sindrom Cushing).

O categorie specială o constituie hipoglicemiile postprandiale — pînă la 50 mg/dl — în care se sugerează deficienţa hormonilor contraregulatori — hiperglicemianţi — în unele observaţii arătîndu-se lipsa ripostei cortizolului plasmatic;
— hipoglicemii de tip reactiv se mai întîlnesc în unele defecte ereditare, ca în intoleranţa la fructoză şi galactozemie;
— cele mai frecvente sînt hipoglicemiile iatrogene; apar după administrarea insulinei sau hipoglicemiantelor orale — în special după clorpropamidă sau după alte medicamente, la copii după salicilat. În ultimii ani s-a insistat asupra efectelor propranololului sau a altor beta-blocante care inhibă glicogenoliza. Aceste medicamente sînt, în special, contraindicate în asociaţii cu insulină sau derivaţii sulfonilureei, accentuîndu-le efectele hipoglicemiante. Administrate izolat nu au efect evident.

Alcoolul, poate produce hipoglicemii severe, în special la subnutriţi, prin inhibiţia procesului de gluconeogeneză.

Din a doua categorie a hipoglicemiilor cu valori bazale scăzute fac parte:
— insulinoamele, în cea mai mare parte — 80% — tumori benigne, solitare, în rest multiple sau maligne, cu polisecreţii ectopice, metastazante. Simptomele insulinomului sînt caracteristice şi reflectă gradul neuroglicopeniei: cefalee, tulburări vizuale, incoerenţă, convulsii, comă. Unele fenomene minore ca: transpiraţia, tremurăturile, palpitaţiile, au fost interpretate ca datorate reacţiei catecolaminice, interdependenţa în menţinerea homeostaziei fiind caracteristică celulelor de origină neuroectodermică. După observaţii mai vechi, fenomenele atribuite reacţiilor catecolaminice apar independente de funcţia acestor hormoni.

Pentru diagnostic au fost propuse mai multe teste, unele — ca testele de stimulare cu tolbutamidă sau leucină — nu apar specifice pentru insulinom. Cel mai precis este testul la inaniţie de 72 ore cu dozarea simultană a glicemiei şi insulinemiei (IRI) la interval de 6 ore Glicemia în aceste condiţii este sub 40 mg/dl; la aceste valori în mod normal insulina este scăzută. În insulinom este normală sau crescută. Diagnosticul de insulinom este sugerat de raportul IRI în μU şi glucoza în mg/dl, crescut peste 0,5. Tehnicile moderne de dozare a peptidei C sau

Scanned with OKEN Scanner

proinsulinei, cu valori crescute în insulinom, pot de asemenea preciza diagnosticul. Localizarea tumorii se face prin metode izotopice. Tomografia computerizată, echografia sînt ineficiente dacă volumul tumorii este mic (diametrul sub 1—2 cm), cînd se preferă angiografia celiacă. În caz de tumori maligne cu secreţii multiple ectopice, cercetarea variatelor peptide se face în sînge prin cateterism transhepatic sau prin identificarea directă a hormonilor în tumori cu metode citochimice.

Tratamentul insulinoamelor benigne este chirurgical. În cazul cînd volumul mic nu permite localizarea, se face pancreatectomie parţială. În cazul tumorilor maligne metastatice, în afara tratamentului chirurgical, se pot asocia variate tratamente paliative: fenilhidantoida care reduce efectele insulinei, diazoxida care la doze de 3—15 mg/kilo/corp, scade secreţia insulinei, mai recent somatostatina. În formele metastatice cea mai utilizată este streptozotocină cu efect citotoxic pe celulele beta-insulare sau mythramycina, inhibitor al sintezei de RNA. În caz de secreţii ectopice se vor asocia tratamentele respective, astfel, tratamentul hipercortisolemiei în secreţie excesivă de ACTH;

— hipoglicemia asociată altor tumori, în afara insulinoamelor, are aceleaşi caracteristici în sensul hipoglicemiei în condiţii bazale, dar se deosebeşte de cea insulinică prin următoarele: simptomele apar după perioade mai lungi de inaniţie şi nu induc eliberarea hormonilor contraregulatori, pot prezenta fenomene neurologice focale ca în accidentele vasculare sau metastatice, este mai frecventă la adulţi şi vîrstnici (40—70 ani). Tumorile hipoglicemiante sînt obişnuit voluminoase, cele mediastinale dau fenomene de compresiune, cele abdominale sînt palpabile. După tipul histologic cele mai frecvente sînt tumorile mezenchimale, urmează hepatoamele, în rest carcinoame corticosuprarenale, gastrointestinale, bronhice, mamare şi altele. Dereglarea metabolismului hidrocarbonat în aceste tumori a fost variat interpretată. Au fost sugerate trei mecanisme importante: a. secreţia tumorală de insulină sau de o substanţă „insuline like"; b. utilizarea în exces a glucozei de către tumoare, mai ales în cazul tumorilor voluminoase şi c. defecte în mecanismul compensator glicogenolitic şi gluconeogenetic prin deficit de hormoni contraregulatori sau prin distrugere hepatică secundară, metastatică.

Prima ipoteză, a secreţiei unui factor similar insulinei, a fost reluată în ultimul timp, demonstrîndu-se că celulele tumorale secretă o peptidă ILA, nesupresibilă prin anticorpii antiinsulinici, deci de tip NSILA. Valori crescute de NSILA au fost găsite în extractele variatelor tipuri de tumori, în mod deosebit în cele foarte vascularizate. Nu s-a stabilit originea celulară a acestei secreţii; de altfel nu este cunoscută nici pentru secreţia NSILA în condiţii normale. Dozarea plasmatică a NSILA a arătat valorile totale crescute. În alte observaţii s-au arătat în unele tumori hipoglicemiante şi valori crescute de insulină sau secreţia unor factori ca acţiune beta-citotropă.

A doua ipoteză a consumului crescut de glucoză trebuie de asemeni luată în considerare; celulele tumorale au glicoliză activă şi, în cazul tumorilor voluminoase, consumul poate depăşi posibilităţile de producţie hepatică a glucozei.

În ce priveşte ultima ipoteză — deficienţa contraregulatorilor — cercetările directe au arătat la aceşti bolnavi o marcată reducere a glicogenolizei şi gluconeogenezei, depozitele abundente de glicogen găsite la examenul necroptic sugerînd mai mult reducerea glicogenolizei. S-a mai notat răspuns glicogenolitic deficitar la administrarea glucagonului şi

Scanned with OKEN Scanner

catecolaminelor. Toate cele trei ipoteze sînt susținute, ceea ce ar sugera că mecanismele producerii hipoglicemiei în tumorile maligne pot fi multiple;

— hipoglicemii în condiții bazale se întîlnesc în unele deficiențe endocrine, în special în insuficiențele pituitare și corticosuprarenale. În panhipopituitarism coma hipoglicemică este deseori confundată cu decompensarea corticosuprarenală. De menționat că în hipoglicemiile din insuficiențele endocrine, valorile IRI sînt scăzute, hipoglicemia fiind produsă prin deficit de contraregulatori;

— hipoglicemiile prin anomalii enzimatice sînt cele întîlnite în unele glucogenoze cu defect în eliberarea glucozei: astfel, în maladia Giercke cu defect de glucoză 6 fosfatază, în forma Hers cu defect de fosforilază și de formare a glucozei 1 fosfat și în forma Cori cu defect de deramificare a glicogenului (debranching enzyme), defect de glucoză 1—6 glucozidază, de glucantransferază sau a ambelor;

— hipoglicemiile din starvare sau de nutriție au obișnuit valorile insulinei reduse;

— hipoglicemiile neonatale, la copii născuți din mame diabetice, care au hiperinsulinism compensator și hipoglicemiile copiilor prematuri sau cu greutate mică la naștere, obișnuit cu depozite hepatice de glicogen reduse sau cu defecte de mobilizare și insulina scăzută. Hipoglicemiile infantile sînt de mai multe tipuri, cele mai frecvente sînt: a. nesidioblastoza prezentă la copii sub 6 luni, cu hiperplazie insulară și hiperinsulinism secundar; copiii au sensibilitate la leucină. Se tratează cu clortiazidă sau diazoxide, ultimul preparat producînd la copii creșterea părului de tip lanugo; b. hipoglicemia cetotică apare obișnuit la copii în jurul vîrstei de 3 ani; dispare spontan în jurul vîrstei de 8 ani. Se consideră a fi datorată unui defect de gluconeogeneză și se tratează cu regim.

HORMONII GASTROINTESTINALI

Hormonii gastrointestinali sînt secretați la nivelul celulelor endocrine ale mucoasei gastrointestinale considerate ca derivate din sistemul APUD. Aproape toți acești hormoni s-au izolat sub formă de „big" și „little", formele mari corespunzînd probabil prohormonilor clivați ulterior în hormoni activi. Există o varietate de forme intermediare de hormoni cu activitate biologică discutabilă, unii fiind clasați ca forme hormonale. La această confuzie se adaugă termenii variați dați aceleași peptide. Astfel, pentru enteroglucagon termenii de glicentină, oxyntomodulin, GLI, se referă la aceeași familie de peptide. Peptidele gastrointestinale au fost identificate prin tehnici radioimunologice sau histochimice, funcțunile au fost stabilite la doze farmacologice și nu fiziologice. Funcția lor în reglarea procesului alimentar este parțial cunoscută. Paradoxal, secrețiile excesive care se întîlnesc în patologia tumorală nu se însoțesc de tulburări metabolice caracteristice. Mare parte din hormonii gastrointestinali au fost identificați și în sistemul nervos, dar rolul lor în funcția nervoasă nu a fost elucidat pînă în prezent. Din aceste motive și sub rezervele menționate vom trece în revistă hormonii gastrointestinali identificați și acceptați, cu acțiuni precizate mai mult

Scanned with OKEN Scanner

experimental decît clinic, insistînd asupra celor care au fost mai mult cercetați. Prezentarea va fi pe cît posibil în ordinea secreției.

Gastrina este secretată la nivelul celulelor G* ale antrului piloric. Secreția gastrinei pancreatice este limitată după unii autori numai la perioada fetală și secreția postnatală pancreatică ar putea reprezenta o secreție ectopică în cadrul unei tumori pancreatice. Forma circulantă a gastrinei este de peptid cu 17 aminoacizi. Gastrina este eliberată prompt de proteine și de hipoaciditate gastrică. Acțiunea este de a stimula secreția acidă gastrică, acțiune mediată prin histamină; este blocată prin cimitidină care interferează receptorii histaminici (H_2). Hormonul stimulează și activitatea motorie și creșterea mucoasei. Valorile gastrinei cresc cînd producția acidă este redusă, ca după vagotomie — efectul gastrinei fiind similar stimulării vagale; de asemenea în anemia pernicioasă. În ulcerul duodenal valorile gastrinei sînt normale sau ușor crescute, în acest caz sugerîndu-se supersensibilitatea mecanismului de producție acidă. Concentrații crescute de gastrină se întîlnesc în sindromul Zollinger-Ellison datorat unei tumori pancreatice, mai rar unei tumori sau hiperplazii ale celulelor G antrale. Sindromul se caracterizează prin ulcere duodenale multiple, cu caracter recidivant care pot interesa și jejunul superior, uneori diaree, steatoree. Tulburările digestive apar secundare aciditații duodenale insuficient neutralizate. Tratamentul gastrinoamelor este chirurgical, dar cum circa 70% sînt maligne, metastatice, este necesară asocierea terapiei paliative cu blocanți de H_2 — receptori și terapia cu citotoxice.

Polipeptida pancreatică (PP) nu este un hormon gastrointestinal propriu-zis cum a fost considerat inițial; este produs la nivelul celulelor insulare PP și Chance l-a identificat în preparatele insulinice. Secreția este stimulată de alimentație: proteine, grăsimi, hidrocarbonate administrate oral, nu intravenos ceea ce sugerează existența unui factor digestiv corelat secreției hormonale pancreatice. Rolul fiziologic al peptidei pancreatice n-a fost elucidat. Infuzia dozelor mari nu se însoțește de modificări metabolice. Se sugerează un rol în inhibiția contracției vezicii biliare și a secreției enzimatice pancreatice. Celulele PP insulare par să se multiplice cu vîrsta. Secreția crescută a fost menționată în pancreatitele cronice, hemocromatoză, în diabet tip 1 și în variate tumori de tipul apudinoamelor.

Secretina este primul enterohormon cunoscut, includerea în categoria hormonilor fiind făcută de Bayliss și Starling din 1902. Este sintetizată la nivelul celulelor S duodenale și jejunale. Structura hormonului are similarități cu alți enterohormoni: astfel, cu peptida intestinală vasoactivă (VIP), enteroglucagonul și peptida insulinotropă glucozo-dependentă (GIP). Unii autori consideră că acești 4 hormoni formează o familie „secretin-glucagon". Eliberarea este favorizată de acidifierea duodenală — rolul secretinei fiind de stimularea secreției alcaline, bogată în bicarbonat a sucului pancreatic, necesară neutralizării aciditații intraduodenală. Deși secretina este responsabilă de secreția pancreatică în bicarbonat, valorile secreției nu se modifică postprandial, concentrația crește însă în timpul nopții, aciditatea nocturnă nefiind neutralizată prin

---

* Clasificarea celulelor secretorii s-a făcut după Sodeman's Pathologic Physiologie 1979 — modificată după clasificarea propusă de Solcia, Pearse, Grube la Congresul din Wiesbaden, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

alimentație. Secretina deprimă și activitatea sfincterului esofagian inferior. Nu se cunosc stări patologice corelate hiper- sau hiposecreției acestui hormon. Valori crescute au fost găsite în celiachie și în insuficiența renală, în ultima situație probabil prin excreție redusă.

Colecistokinina și pancreozimina au fost inițial considerate ca doi hormoni independenți, ulterior s-a demonstrat identitatea lor și denumirea acceptată a fost de colecistokinină (CCK) sau colecistokinin-pancreozimină (CCK—PZ). Hormonul este sintetizat la nivelul celulelor L duodeno-jejunale, eliberarea fiind stimulată de concentrația intraduodenală de aminoacizi, acizi grași și Ca ionic. Hormonul are structură de octapeptid, a cărui concentrație crește net postprandial. Ca acțiune stimulează eliberarea enzimelor pancreatice, în special a tripsinei din sucul pancreatic, stimulează contracția vezicii biliare, crește motilitatea gastrică și a intestinului subțire, inhibă contracția sfincterului esofagian inferior și a sfincterului Oddi. În cantități farmacologice stimulează eliberarea insulinei și a PP-ului pancreatice. Este posibil să contribuie la secreția insulinei glucozo-dependente ca și GIP-ul. Nu se cunosc afecțiuni corelate anomaliilor de secreție. S-au semnalat valori crescute în insuficiența pancreatică exocrină probabil prin tulburarea unui mecanism de feedbak negativ. Valori scăzute se întîlnesc în celiachie și în rezecții mari de intestin subțire. Se sugerează că ar putea interveni în mecanismul de producere a „dumping"-ului și a colonului iritabil.

Peptida inhibitorie gastrică (GIP) — după denumirea actuală peptida insulinotropă glucozo-dependentă face parte din familia „secretin-glucagonului". Pare să se sintetizeze la nivelul celulelor K duodenale și jejunale. Secreția este stimulată de conținutul duodenal în grăsimi și glucoză. Hormonul modulează axul enteroinsular, stimulînd eliberarea insulinei postprandiale anticipat creșterii glicemiei. Insulina eliberată anticipat creșterii semnificative a glucozei împiedică creșterea glicemiei în continuare. În obezitatea tratată chirurgical prin „by pass" jejuno-ileal, eliberarea GIP-ului se reduce, ceea ce susține rolul acestei peptide în axul enteroinsular. Hormonul întîrzie și golirea gastrică, reduce motilitatea și promovează digestia. Patologia corelată hormonului nu este elucidată, se sugerează că ar interveni în patogenia „dumping"-ului postgastrectomie și a hipoglicemiei postprandiale, asociate sau nu intervențiilor chirurgicale. După Bloom, GIP-ul ar elibera insulină prin acțiunea asupra sistemului nervos insular, care ar avea particularitatea de a fi de tip peptidergic; secreția nefiind blocată de blocanți adrenergici sau cholinergici.

Motilina este un peptid cu 22 aminoacizi. sintetizată în intestinul subțire. Secreția este stimulată de grăsimi și inhibată de hidrocarbonate; ca acțiune crește activitatea motorie a tractului gastrointestinal.

Somatostatina inițial a fost izolată din hipotalamus, cu acțiune de inhibitor al hormonului de creștere. Ulterior s-a arătat că somatostatina este larg distribuită în organism și acțiunea de inhibiție este mai extinsă. În timp s-au acumulat o serie de observații asupra acestui hormon. Este prezent în toată scara animală, începînd de la organismele unicelulare, deci înainte de apariția structurilor diferențiate. S-au izolat mai multe forme, mai importante două „little" cu 14 aminoacizi (S 14) și „big" cu 22 aminoacizi (S 22); ambele au același spectru de acțiune cu deosebirea că S 22 are o durată de acțiune mai lungă. S-au mai izolat și forme mai complexe, posibil prohormoni. Hormonul se sintetizează în sistemul ner-

Scanned with OKEN Scanner

vos central şi în tractul digestiv. După tehnicile radioimunologice, somatostatina a fost identificată şi în afara zonei hipotalamice, în variate regiuni ale sistemului nervos central. Extrahipotalamic se găsesc în zonele autonome şi a neuronilor senzoriali, ceea ce ar sugera o implicare în perceperea senzorială. Extraneuronal se găseşte în pancreas, în celulele D sau delta. În tractul digestiv se găseşte nu numai în celulele endocrine ale mucoasei, dar şi în plexurile nervoase submucoase şi în neuronii mioenterici. Eliberarea hormonului este de asemeni variată, sinaptică cu rol probabil de neurotransmiţător, paracrină, în imediata vecinătate, endocrină în circulaţie şi direct în lumenul intestinal (lumon, după termenul utilizat de Reichlin). Somatostatina este unul din cei mai puternici inhibitori, acţionează pe receptori specifici. Rolul este de a reduce fluxul sangvin în teritoriu gastrointestinal şi a reduce secreţia pancreatică exo- şi endocrină, ca şi secreţia intestinală. Inhibă eliberarea insulinei, glucagonului, PP, gastrinei, secretinei, CCK, motilinei, GIP, enteroglucagonului etc. După unele observaţii somatostatina nu inhibă numai secreţiile hormonale, dar acţionează şi direct asupra receptorului prevenind acţiunea hormonală. Cantităţile mici prezente în circulaţie şi eliberarea relativ mică postprandial (5 pmol/l) sugerează că, în afara efectului endocrin, acţionează şi paracrin şi probabil ca neurotransmiţător. Se sugerează că rolul principal este în modularea absorbţiei elementelor nutritive şi în transportul substratului energetic din intestin în circulaţie. Rolul în patologie nu este clarificat. S-a sugerat că ar interveni în patogenia bolii lui Alzheimer, în diabetul insulino-dependent instabil şi în ulceraţiile duodenale. În prezent aplicaţiile clinice sînt limitate la acţiunea de antihormon de creştere; în viitor, probabil, aplicaţiile vor fi mai largi; s-a propus utilizarea în hemoragiile gastrointestinale şi pancreatice. Cunoscîndu-se structura şi fiind obţinută pe cale sintetică, în prezent s-a început sinteza de analogi care au superioritatea stabilităţii în administrarea orală şi acţiune mai îndelungată.

Neurotensina este prezentă în concentraţii crescute în ileum. Ca acţiune stimulează eliberarea glucagonului şi glicegenoliza, produce hiperglicemie, inhibă eliberarea insulinei şi a unor hormoni gastrointestinali (gastrină, secretină, GIP, CCK, PP). Este prezentă în sistemul nervos central.

Enteroglucagonul se sintetizează şi în afara celulelor alfa-insulare, în celulele L intestinale şi colon. Sînt observaţii care sugerează că în intestin glucagonul se sintetizează sub o formă intermediară, de glicentină. Oricum, se eliberează sub forme diferite: „big" şi „little". Receptorii diferă de cei ai glucagonului pancreatic; din aceste motive termenul utilizat pentru enteroglucagon este de GLI. Hormonul determină inhibiţia acidităţii gastrice, întîrzie tranzitul intestinal şi creşterea mucoasei intestinului subţire. Patologia corelată insuficienţei glucagonice, inclusiv celei pancreatice nu a fost conturată. S-au menţionat în literatură rare cazuri de insuficienţe glucagonice cu caracter familial. Patologia hiperfuncţională este de asemeni rară, obişnuit datorată glucagonoamelor benigne sau maligne dezvoltate la nivelul celulelor alfa-insulare. Unele tumori sînt asimptomatice, probabil cu exces de precursori; altele se însoţesc de creşterea valorilor plasmatice ale glucagonului. In formele cu exces de glucagon, rareori hiperglicemia este severă, cetoacidoza este absentă, aminoacidemia este, în general, crescută. Caracteristic acestei afecţiuni este prezenţa unui eritem necrotic migratoriu asociat uneori

Scanned with OKEN Scanner

glositei și trombozei venoase. Tratamentul glucagonomului este numai chirurgical, în caz de tumoare malignă, metastazantă se asociază citotoxicele.

Peptida intestinală vasoactivă (VIP) a fost detectată în intestin la nivelul celulelor D_1. Este prezentă în tot tractul gastrointestinal, concentrații mai crescute înregistrîndu-se în duoden și colon. Se sugerează că ar acționa și ca transmițător sinaptic. La nivel intestinal crește motilitatea și produce vasodilatație. Nu se cunoaște decît sindromul hiperfuncțional produs de tumori, cu secreție excesivă de VIP — vipoame. Sindromul, descris de Verner și Morrison, este cunoscut sub numele de holera pancreatică sau diareea apoasă hipokaliemică, aclorhidrică (WDHA). Hipokaliemia este explicată prin diareea severă; prelungită, cu pierderi electrolitice, achlorhidria nu apare ca simptom esențial. Afecțiunea este rară, poate fi determinată de o tumoare formată din celulele caracteristice — vipom — sau secreția excesivă poate fi asociată altor tipuri de tumori cu secreția dominantă de alt tip, tumori pancreatice, ganglioneurinoame, feocromocitoame, unele cu caracter malign. Tratamentul este chirurgical; în caz de tumoare metastatică se asociază streptozotocina.

Alți hormoni gastrointestinali identificați prezenți ca și cei menționați și în sistemul nervos, dar și în alte țesuturi sînt: *bombesina* identificată în tegumente, plămîn fetal, sistem nervos și celulele P ale tractului digestiv, predominant în antrul piloric. Hormonul crește motilitatea intestinală și producerea amilazei pancreatice.

Encefalinele și endorfinele, hormoni inițial izolați în sistemul nervos central, au fost identificați și în tractul digestiv la nivelul celulelor G ale antrului piloric. Rolul lor a fost corelat reducerii contracțiilor intestinale și inhibiției secreției de apă, bicarbonat și a enzimelor pancreatice. În ultima decadă s-au identificat în tractul digestiv, în tumori pancreatice GRF (hp GRF-40).

În concluzie, cunoștințele noastre asupra hormonilor gastrointestinali sînt fragmentare, acțiunile în mare parte ipotetice; nu sînt sistematizate corelațiile interhormonale în rolul lor de a controla transportul energetic din lumen în circulație; patologia este limitată. Poate într-un viitor se vor elucida și aceste aspecte.

TUMORILE SISTEMULUI APUD

Dacă fiziologia hormonilor gastrointestinali este parțial elucidată, unele progrese au fost făcute în identificarea tumorilor dezvoltate în pancreas și tractul digestiv pe celulele secretorii aparținînd sistemului APUD. Clasificarea lor este încă confuză, criteriile fiind foarte variate. Pot apărea ca tumori sau hiperplazii izolate, insulinoame, vipoame, glucagonoame, somatostatinoame sau pot fi multiple și incluse în neoplaziile multiple endocrine ($MEN_{1, 2, 3}$). Includerea neoplaziilor multiple în acest capitol este justificată de faptul că, independent de tip, MEN include și apudinoame. Tumorile au caracter sporadic sau ereditar, ultimele în special cînd sînt multiple. Transmisia este autozomală dominantă. Tumorile multiple cu caracter ereditar au expresivitatea variabilă, uneori limitate la un singur hormon (de exemplu, unele cazuri de hiperparatiroidism

Scanned with OKEN Scanner

familial). Tumorile izolate, sporadice, pot avea numai secreţia respectivă entopică sau secreţii multiple ectopice.

O particularitate a tumorilor dezvoltate pe sistemul APUD este caracterul lor malign, metastazant, mai accentuat în cele sporadice. Simptomatologia lor este în funcţie de hormonul secretat în exces, în neoplaziile multiple, după secreţia iniţială sau predominantă. Uneori, tumorile sînt asimpatomatice din punct de vedere hormonal, ceea ce ar sugera un exces de prohormoni sau produşi intermediari cu activitate biologică redusă. Diagnosticul funcţional se face prin dozarea plasmatică a hormonilor cu metode RIA. În tumorile pancreatice pentru localizarea secreţiei se poate utiliza cateterismul transhepatic. Localizarea tumorilor este deseori dificilă şi, în general, se aplică tehnicile din oncologie. Tomografia axială computerizată şi ecografia nu pot decela tumorile foarte mici: în funcţie de experienţa specialiştilor se pot decela şi la diametrul de 1—2 cm. Tumorile izolate de tipul insulinoamelor, glucagonoamelor, vipoamelor, somatostatinoamelor au fost menţionate la capitolele respective; ne vom referi în special la neoplaziile endocrine multiple.

Neoplaziile endocrine multiple (MEN) sînt cunoscute de multă vreme; existenţa lor a fost semnalată la începutul secolului nostru, în 1905 de Erdheim, în 1927 fiind menţionat şi caracterul ereditar. Iniţial au fost considerate două tipuri de MEN; MEN $_1$ şi MEN $_2$. Tipul 1, sindromul Wermer, include anomalii hiperplazice la nivelul pituitarei, pancreasului şi paratiroidelor. Tipul 2, sindrom Sipple, include anomalii tiroidiene, cancerul medular tiroidian, meduloşuprarenale şi paratiroidiene. Recent în tipul 2 s-au izolat două variante: MEN_{2a} şi MEN_{2b} sau mai simplu MEN $_2$ şi MEN $_3$. Primul caz de MEN $_3$ a fost publicat de Wageman, spre deosebire de MEN $_2$, care include cancerul medular tiroidian (MTC), feocromocitomul şi hiperparatiroidismul; în MEN $_3$ este prezent MTC-ul, feocromocitomul, dar paratiroidele sînt rar interesate, caracteristicile acestor bolnavi fiind caracterul marfanoid şi prezenţa ganglioneurinoamelor labiale şi linguale.

Patogenia neoplaziilor endocrine multiple nu este elucidată. S-au sugerat mai multe ipoteze. Astfel, pleiotropism în mozaic în sensul că anomalia există în toate celulele organismului, dar anumiţi factori favorizează dezvoltarea neoplaziei numai în celulele endocrine. Concepţiile mai noi care includ şi alte ţesuturi într-un sistem unic paraneuronal ar explica componenţa mixtă APUD-ianã şi ne-APUD-ianã a neoplaziilor endocrine multiple. Altă ipoteză este afectarea unui singur organ endocrin, celelalte hiperplazii sau tumori fiind secundare anomaliei iniţiale. Astfel, în nesideoblastoză defectul iniţial este limitat la celulele insulare, celelalte interesări fiind secundare.

În neoplazia endocrină multiplă tip 1, semnele clinice sînt în funcţie de organul endocrin iniţial afectat şi de activitatea secreţiei hormonale. Din studiul lui Ballard pe 84 cazuri cu MEN $_1$, paratiroidele erau interesate în 87% din cazuri, pituitara în 65%, corticosuprarenalele în 38% şi medulosuprarenala în 19% din cazuri. Obişnuit debutul este cu simptomatologie izolată: cu fenomene de tumoare pituitară, cu exces secretor de GH, ACTH, PRL sau simplă tumoare nesecretantă. Alteori debutul poate fi de hiperparatiroidism cu hipercalcemie, urolitiază, osteită fibrochistică. Tulburările determinate de tumoarea sau hiperplazia insulară sînt variate şi atipice, tumoarea putînd avea secreţie multiplă tip tumoare APUD (insulină, glucagon, PP, somatostatină, ACTH, beta-LPH sau GRF) sau să fie asimptomatică prin secreţie de precursori cu acti-

Scanned with OKEN Scanner

vitate hormonală redusă. În cadrul MEN $_1$ pot apărea și simptome de sindrom Zollinger-Ellison (Z—E). Astfel, într-o statistică a lui Wilson pe 677 cazuri de sindrom Zollinger-Ellison, în 27 erau interesări și a altor organe endocrine: pituitară, paratiroide, celule beta-insulare, corticosuprarenale, tiroidă.

În ce privește MEN $_2$ și MEN $_3$, tulburarea inițială pare a fi cancerul medular tiroidian. Evoluția este obișnuit asimptomatică, dar incidența este relativ crescută, după statisticele clinicei Mayo, între 12 și 21% din tumorile tiroidiene. Diagnosticul se precizează prin dozarea calcitoninei; în 30% din cazuri valorile pot fi normale, dar răspunsul este exagerat la stimularea cu Ca sau gastrină. Lipsa fenomenelor de hipocalcemie pot fi datorate reacției compensatorii paratiroidiene sau secreției unor forme inactive de calcitonină, de tipul precursorilor.

Diagnosticul între forma de MTC sporadic și cel din MEN $_2$ ereditar este deseori dificil în formele de MTC considerate sporadice, anchetele familiale amănunțite arătînd în 19% din cazuri existența de MEN $_2$ la membri familiei.

Ceea ce caracterizează neoplaziile multiple ereditare sînt multiplicitatea tumorală, obișnuit și cancerul medular tiroidian și feocromocitoamele bilaterale; de asemeni multicentralitatea tumorală ceea ce ar sugera, după unii autori, o leziune inițială hiperplazică cu potențialitate de evoluție tumorală, aceste caracteristici deosebind formele ereditare de cele sporadice. Alte caracteristici ar fi că MTC-ul din MEN este mai puțin agresiv față de forma sporadică. În ce privește leziunile paratiroidiene, acestea trebuie diferențiate de forma sporadică. Și în aceste cazuri, investigările sistematice la 91 bolnavi cu tumori paratiroidiene au arătat că în 11% din cazuri familiile sînt afectate. Unele observații mai vechi au arătat, de altfel, că în unele familii expresivitatea unei neoplazii endocrine multiple poate fi limitată la un singur organ endocrin ca paratiroida. Sînt și cazuri de MEN în combinații mixte de MEN $_1$ și MEN $_2$. Într-unul din cazurile noastre, tumoarea pituitară era asociată feocromocitomului bilateral. Tratamentul tumorilor endocrine multiple este chirurgical la nevoie asociindu-se terapia citotoxică.

OBEZITATEA

C. EȘANU

Obezitatea (simplă, comună, esențială) este un sindrom endocrin manifestat clinic prin dezvoltarea excesivă a țesutului adipos cu topografie generalizată sau predominant faciotronculară. În cadrul sindromului endocrin al obezității trebuie să menționăm foamea accentuată care induce o ingestie crescută de alimente în ritm accelerat, cu întîrzierea apariției sațietății, hiperreactivitatea sistemului hormonal enteroinsular, digestie și absorbție crescută a principiilor alimentare (hidrocarbonate, proteine, lipide) și depunerea lor în depozitele de energie ale organismului (țesut adipos, mușchi, ficat) sub formă de trigliceride, proteine și glicogen. Ingestia crescută de alimente, cronică (luni, ani) induce un sindrom endocrin de adaptare manifestat prin hiperplazia sist.mului

Scanned with OKEN Scanner

endocrin enteroinsular (hiperplazia axei enteroinsulare) cu hipersecreţie de hormoni enterali şi insulină, care induc hiperlipogeneză la nivelul ţesutului adipos cu creşterea hiperplazică sau hipertrofică a acestui ţesut. Hiperinsulinismul cronic induce prin hipoglicemie, hiperfuncţie cortizolică prin stimularea activităţii hipotalamocorticotrope pînă la realizarea obezităţii cu aspect cushingoid. Hipercortizolismul moderat, dar cronic, induce la rîndul său rezistenţă la insulina endogenă, apariţia hipertrigliceridemiei şi hiperglicemiei, iar prin supresia nespecifică a axei gonadotrope şi tireotrope induce apariţia hipogonadismului hipogonadotrop şi hipotiroidismului hipotireotrop, cu constituirea sindromului endocrin complet al obezităţii (fig. 218).

Acest sindrom endocrin generează prin persistenţa sa tulburări metabolice (hipertrigliceridemie, hiperglicemie, alternînd cu hipoglicemie, hiperaminoacidemie etc.) care amplifică senzaţia de foame, favorizează apariţia şi evoluţia complicaţiilor vasculare (ateroscleroză cerebrală, coronariană şi periferică, varicoză şi tromboză, hipertensiune arterială), insuficienţă cardiacă şi respiratorie, litiază renală şi biliară. Aceste complicaţii reduc progresiv capacitatea de muncă fizică şi intelectuală şi durata medie de viaţă.

Debutul bolii poate avea loc în perioada embriofetală (macrosomia fetală), după naştere, în timpul hrănirii artificiale (pînă la 1 an), în copilărie (1—8 ani), în timpul pubertăţii (8—18 ani), frecvent în a treia decadă (20—30 ani) şi în timpul menopauzei (45—55 ani). Obezitatea apărută pînă la vîrsta de 18—20 ani (în copilărie şi adolescenţă) se manifestă la nivelul ţesutului adipos, prin creşterea numărului de adipocite (obezitate hiperplazică), iar după 20 ani, prin mărirea de volum a adipocitelor (obezitate hipertrofică). Etiologia obezităţii umane, atît de mult dezbătută, care induce apariţia foamei, plăcerii de a mînca, ingestiei crescute de alimente este mai puţin precizată. Debutul obezităţii se manifestă printr-o foame imperioasă, o dorinţă şi plăcere de a ingera alimente în cantitate mai mare şi într-un timp scurt (10—15 minute), cu un răspuns amplu al secreţiei hormonilor axei enteroinsulare, care induce la rîndu-i o digestie şi absorbţie crescută a principiilor nutritive) şi depunerea lor exagerată în depozite, predominant în ţesutul adipos (trigliceride).

Obezitatea în perioada de debut prezintă o fază dinamică (creşterea accelerată în greutate 10—20 kg în cîteva luni pînă la 1 an). Examenul clinic al persoanei obeze evidenţiază o creştere a ţesutului adipos la nivelul abdomenului, la nivelul bazinului, glandelor mamare, feţei şi regiunii cervicale inferioare, pe coapse şi braţe. Frecvent la persoanele tinere (15—30 ani), în faza dinamică a obezităţii, apar, pe şolduri, abdomen, fese, rădăcina membrelor inferioare şi superioare, striuri active (roşii, roz, violacee) fără pierdere accentuată de substanţă proteică (superficiale), care în faza statică sau în perioada de slăbire, devin sidefii (inactive). Frecvent în faza dinamică a obezităţii (în 30—40% din cazuri) apare hipertensiunea arterială cu valori de 150—170 mmHg (tensiunea sistolică) şi 90—120 mmHg (tensiune diastolică). Femeile prezintă frecvent (pînă la 40%) tulburări de ciclu menstrual cu scurtarea duratei şi fluxului, ciclul anovulatoriu, absenţa libidoului, scăderea fertilităţii. Bărbaţii pot prezenta diminuarea libidoului, tulburări de dinamică sexuală (hipoerecţie, ejaculare precoce), iar spermograma evidenţiază oligoastenospermie. În obezitatea cu exces ponderal de peste 20%, după 5—10 ani de evoluţie, poate apărea diabetul zaharat noninsulinodependent (în 40% din cazuri) manifestat prin accentuarea foamei şi a setei, poliurie, hiper-

Scanned with OKEN Scanner

trigliceridemie, ateroscleroză generalizată cu complicații vasculare cardiace, cerebrale și ale extremităților.

În caz de scădere cu 10—15 kg, diabetul zaharat, hipertrigliceridemia și hipertensiunea arterială se atenuează sau dispar, ciclul menstrual revine, dispar tulburările de dinamică sexuală, crește rezistența la efortul fizic și intelectual. În cazurile în care hiperplazia insulară și creșterea secreției de insulină prezintă rezerve cu răspuns nelimitat, creșterea ingestiei de alimente induce o dezvoltare progresivă a țesutului adipos pînă la dublarea sau triplarea greutății ideale, fără să apară fenomenul de rezistență la insulina endogenă și fără să apară diabetul zaharat.

Pentru a înțelege apariția și evoluția sindromului endocrin al obezității trebuie să reamintim că sistemul endocrin participă la realizarea homeostaziei metabolice atît în condiții normale cît și în condiții de suprasolicitare (stres).

Țesutul adipos format din adipocite constituie principalul depozit de energie, sub formă de trigliceride (TG). În perioada interprandială, TG din adipocite sînt scindate în FFA și glicerol. FFA sînt folosiți ca substrat energetic (combustibil) de către toate țesuturile cu activitate permanentă (cord, rinichi, ficat, mușchi striat etc.), cu excepția creierului, care folosește ca substrat energetic numai glucoza și în post prelungit — corpii cetonici. Glicerolul rezultat din lipoliză este folosit ca precursor al gluconeogenezei. Trigliceridele din țesutul adipos se formează sub acțiunea insulinei (lipogeneză) din FFA și 3-alfa-glicerolfosfat. FFA provin din alimente (chilomicroni), din plasmă sau sînt sintetizați în adipocit de novo (din glucoză) și apoi prin esterificare cu 3-alfa-glicerolfosfatul, care provine din glucoză sau piruvat.

Insulina are în același timp efect antilipolitic, opunîndu-se scindării TG în FFA și glicerol. Insulina reglează stimulator genele adipocitului implicate în transcripția și sinteza proteinelor și enzimelor ce intervin în lipogeneză și hipertrofia și hiperplazia țesutului adipos prin stimularea sintezei de DNA.

Insulina stimulează sinteza de proteine din aminoacizii proveniți prin digestie și absorbție, realizînd creșterea depozitelor energetice sub formă de proteine, exercitînd în același timp și un efect antiproteinolitic și antigluconeogenetic; de asemenea stimulează sinteza de glicogen hepatic din glucoză; glicogenul hepatic constituie al treilea depozit de energie.

Insulina este singurul hormon care reglează stocarea energiei în depozite sub formă de TG, proteine și glicogen și, în același timp, este antagonist al hormonilor care mobilizează substratul energetic din aceste depozite prin lipoliză, proteinoliză, glicogenoliză și gluconeogeneză.

Hormonii lipolitici sînt adrenalina, noradrenalina, glucagonul, hormonul de creștere (HGH), cortizolul, hormonii tiroidieni.

Principalul hormon proteinolitic este cortizolul. Hormonii cu acțiune gluconeogenetică sînt cortizolul, glucagonul, catecolaminele și T_4.

După cum reiese, atît stocarea de energie sub formă de TG, proteine și glicogen, cît și mobilizarea de energie din aceste depozite este reglată hormonal.

În perioada interprandială sau de post prelungit, pentru nevoile energetice ale organismului inițial se utilizează glicogenul hepatic, apoi TG și în continuare proteinele.

Scanned with OKEN Scanner

În sindromul endocrin al obezității un rol important îl are și hiposecreția unor hormoni lipolitici (HGH). În obezitate, în special în faza dinamică, există o scădere accentuată a secreției de HGH și o diminuare accentuată a răspunsului secretor la factorii care stimulează eliberarea de HGH (hipoglicemia insulinică, efortul fizic, somnul, stresul etc.). În obezitatea dinamică dispare efectul lipolitic al HGH. Această inhibiție (supresie) a HGH s-ar explica prin creșterea secreției cortizolice (efect supresiv nespecific). Acest efect al cortizolului oprește creșterea liniară a copiilor cu sindrom Cushing. În obezitate însă hipercortizolismul fiind mai atenuat comparativ cu sindromul Cushing, creșterea liniară nu este afectată.

Foamea (senzația imperioasă de a ingera alimente), apetitul (preferința selectivă pentru unele alimente), comportamentul alimentar (atitudinea permanentă sau periodică față de procurarea, prepararea și ingestia de alimente) sînt reglate de sistemul nervos central.

Sistemul nervos central reglează pe cale neuronală (vagală etc.) sau hormonală (hormoni aminici, peptidici etc.) atît secreția endocrină, cît și cea exocrină a tractului digestiv. În acest mod se realizează adaptarea dintre aportul crescut de alimente și depozitarea energiei (sub formă de TG, proteine, glicogen) și utilizarea ei (sub formă de FFA, glucoză, aminoacizi), la nivelul tuturor celulelor organismului.

Distrugerea selectivă a nucleilor ventromediali hipotalamici (NVMH) induce foame permanentă (foame lezională), hipersecreție de insulină (fără ingestie crescută de alimente), creșterea ingestiei, digestiei și absorbției principiilor nutritive, apariția hiperlipogenezei, creșterea țesutului adipos și apariția obezității masive lezionale. Se demonstrează prin acest experiment că NVMH funcționează ca centri ai sațietății.

Distrugerea nucleilor laterali hipotalamici (NLH), denumiți și nuclei dorsolaterali (NDLH), induce anorexia (dispariția senzației de foame), dispariția comportamentului alimentar, a ingestiei de alimente, scăderea secreției de insulină și a lipogenezei, accentuarea lipolizei, glicogenolizei, proteinolizei, creșterea gluconeogenezei și slăbire accentuată pînă la caşexie.

Aceste experimente demonstrează reglarea de către creier a greutății corpului și depozitelor de energie și, în special, monitorizarea hipotalamică a conținutului de TG la nivelul țesutului adipos.

O componentă esențială în reglarea funcției alimentare o are sistemul endocrin enteral (gastrointestinal), care prin celulele endocrine ale mucoasei gastrointestinale secretă hormoni ce reglează direct secreția și motilitatea tractului digestiv, precum și digestia, absorbția și asimilarea factorilor nutritivi ingerați.

În același timp hormonii acestui sistem reglează direct (fără medierea prin glucoză, aminoacizi, chilomicroni) secreția de insulină și glucagon, contribuind la depunerea sau mobilizarea factorilor energetici din depozite.

Din cauza strînsei interrelații între acești hormoni și secreția de insulină, această componentă a fost numită *axa enteroinsulară*. Această axă este hiperfuncțională în obezitate printr-un proces de hiperplazie a celulelor endocrine enterale și a celor insulare.

Secvențele peptidice ale acestor hormoni sînt cunoscute și sintetizate, iar nivelul lor circulant este apreciat prin metode RIA.

Următorii hormoni intestinali (enterali): polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP), polipeptidul inhibitor gastric (GIP), gastrina, colecistoki-

Scanned with OKEN Scanner

nina (CCK), secretina, peptidul insulinotropic, bombesina, neurotensina, acetilcolina și catecolaminele (prin efectul beta-adrenergic) stimulează secreția și eliberarea de insulină.

Alți hormoni intestinali ca: somatostatinul (SS), substanța P (SP), catecolaminele (prin efectul alfa-adrenergic) și serotonina inhibă secreția de insulină. Acești hormoni sînt produși (sintetizați) și la nivel neuronal central (SNC), avînd rol de neurotransmițători, în modularea transinaptică și reglarea complexă a sistemului endocrin glandular și tisular periferic.

Funcția alimentară, ca funcție de adaptare a organismului la mediul ambiant, este reglată permanent de sistemul endocrin al creierului care primește și transmite mesaje la nivelul sistemelor endocrine ale tractului digestiv, insular și al celorlalte glande endocrine.

Există o strînsă interrelație între cele trei sisteme endocrine (neuronal central, glandular și enteral) în reglarea funcției alimentare. Hiperfuncția sistemelor endocrine enteral și insular reprezintă substratul hormonal al obezității, care induce hiperlipogeneza, hipertrofia sau hiperplazia țesutului adipos, aspectul somatic al obezității și apariția hipertrigliceridemiei și hiperglicemiei.

Etiologia obezității se referă la cauzele care inițiază apariția acestui sindrom, iar patogenia la mecanismele implicate în realizarea componentelor neuronale centrale, hormonale, metabolice, ale complicațiilor. La om, cea mai frecventă cauză a apariției obezității este supraalimentația cu predominanța alimentelor hidrocarbonate (pîine, alte preparate din cereale, orz, cartofi, alimente cu un conținut crescut de zahăr). Obiceiurile unor familii și colectivități de supraalimentare în perioada sarcinii, alăptării, copilăriei, pubertății sau în convalescență constituie factorii etiologici ai obezității. O altă cauză frecventă a obezității o constituie ingestia alimentară în unul sau două prînzuri pe zi (de obicei prînzul de la ora 16—18). Stările de stres (stări conflictuale din cadrul familiei sau a colectivului de muncă) sînt alte cauze frecvente care duc la declanșarea foamei și a obezității la femeia adultă (între 20—30 ani). Asemenea persoane prezintă „foame de stres", adică senzația și necesitate imperioasă de a ingera alimente în timpul acestor stări. Activitatea fizică insuficientă contribuie la accelerarea creșterii țesutului adipos prin scăderea consumului de energie. Obezitatea de etiologie genetică sau lezională hipotalamică este foarte rară la om.

PATOGENIA OBEZITĂȚII

În obezitate există o creștere a secreției de insulină atît în condiții de bază cît și după testul oral de încărcare la glucoză (fig. 219 și 220).

Hiperinsulinismul induce hiperlipogeneză, creșterea țesutului adipos, stări hipoglicemice care accentuează foamea, anxietatea, irascibilitatea.

Episoadele frecvente de hipoglicemie induc o hipertonie a axei ACTH-cortizol (fig. 221), realizîndu-se un sindrom clinic de hipercortizolism în unele cazuri pînă la aspectul de sindrom cushingoid. În acest stadiu apare o creștere a secreției de cortizol, o creștere, a turnoverului cortizolului și eliminării 17-OH-CS urinari. Creșterea cortizolului (fără de-

Scanned with OKEN Scanner

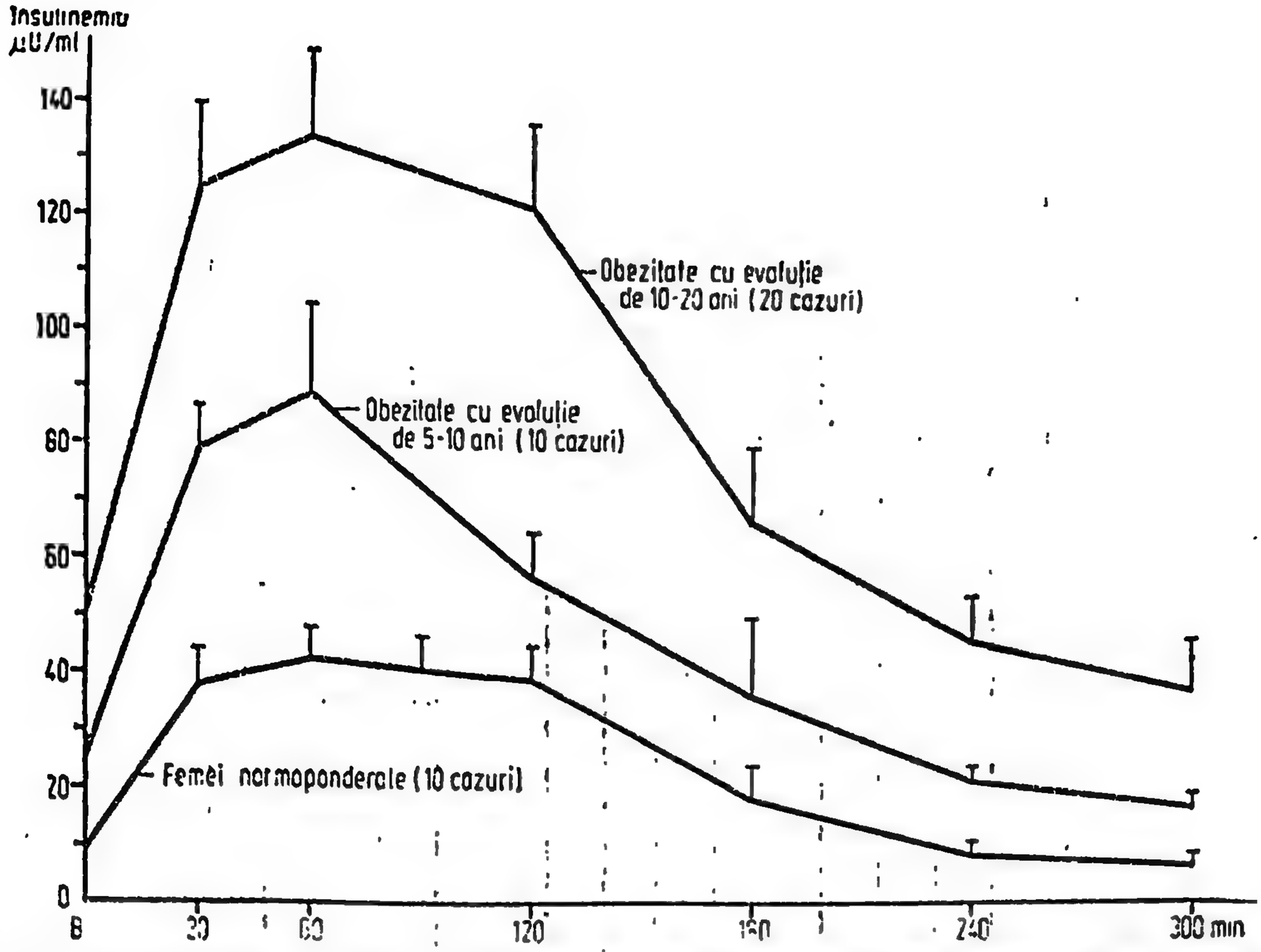


Fig. 219. Insulinemia bazală și după 30, 60, 120, 180, 240, 300 minute după testul oral de toleranță la glucoză (50 g) la femei normoponderale, obeze cu evoluție de 5—10 ani și obeze cu evoluție de 10—20 ani.

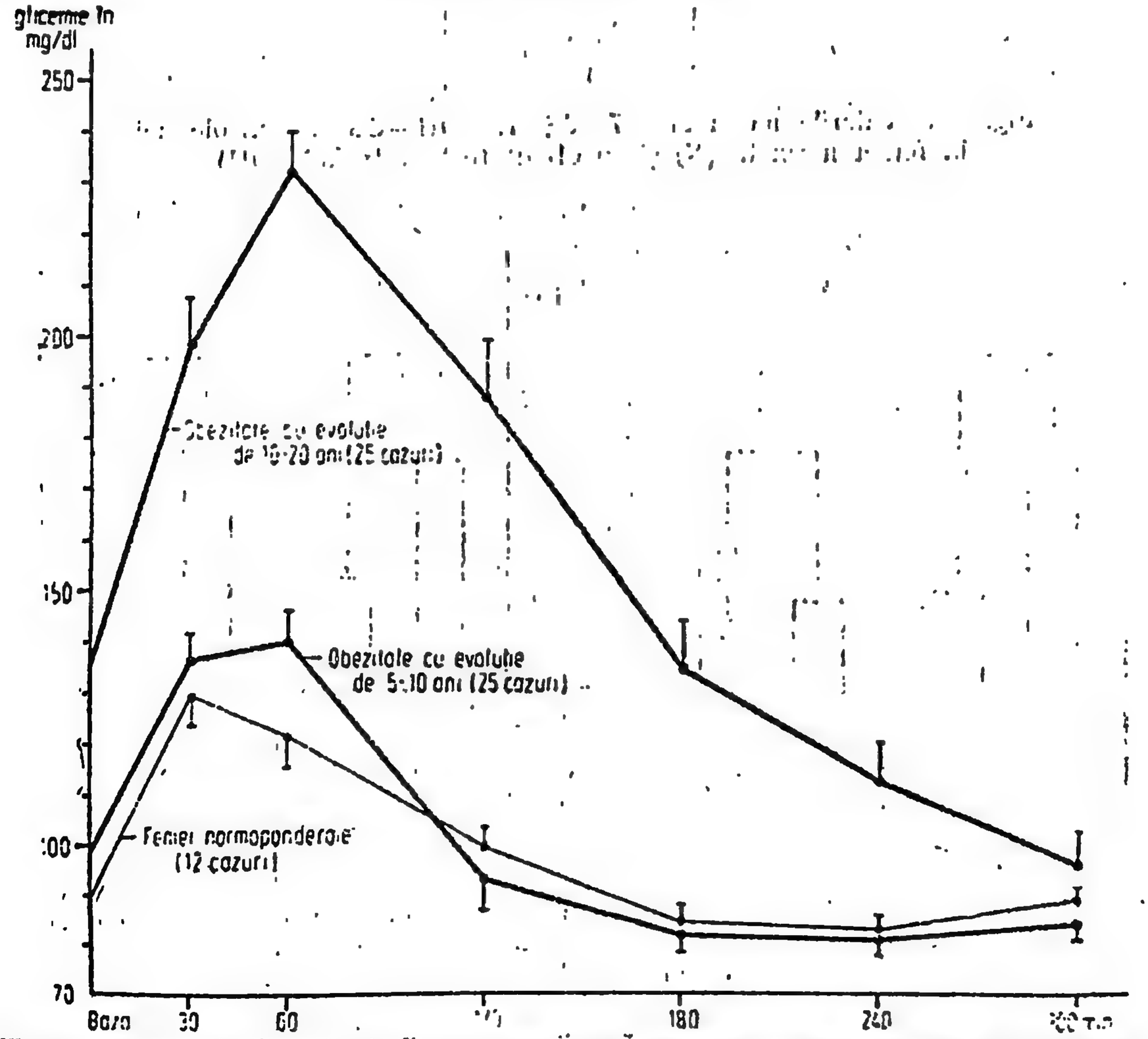


Fig. 220. Glicemia bazală și după 30, 60, 120, 180, 240 și 300 minute după testul oral de toleranță la glucoză (50 g) la femei normoponderale, obeze cu evoluție de 5—10 ani și obeze cu evoluție de 10—20 ani.

Scanned with OKEN Scanner

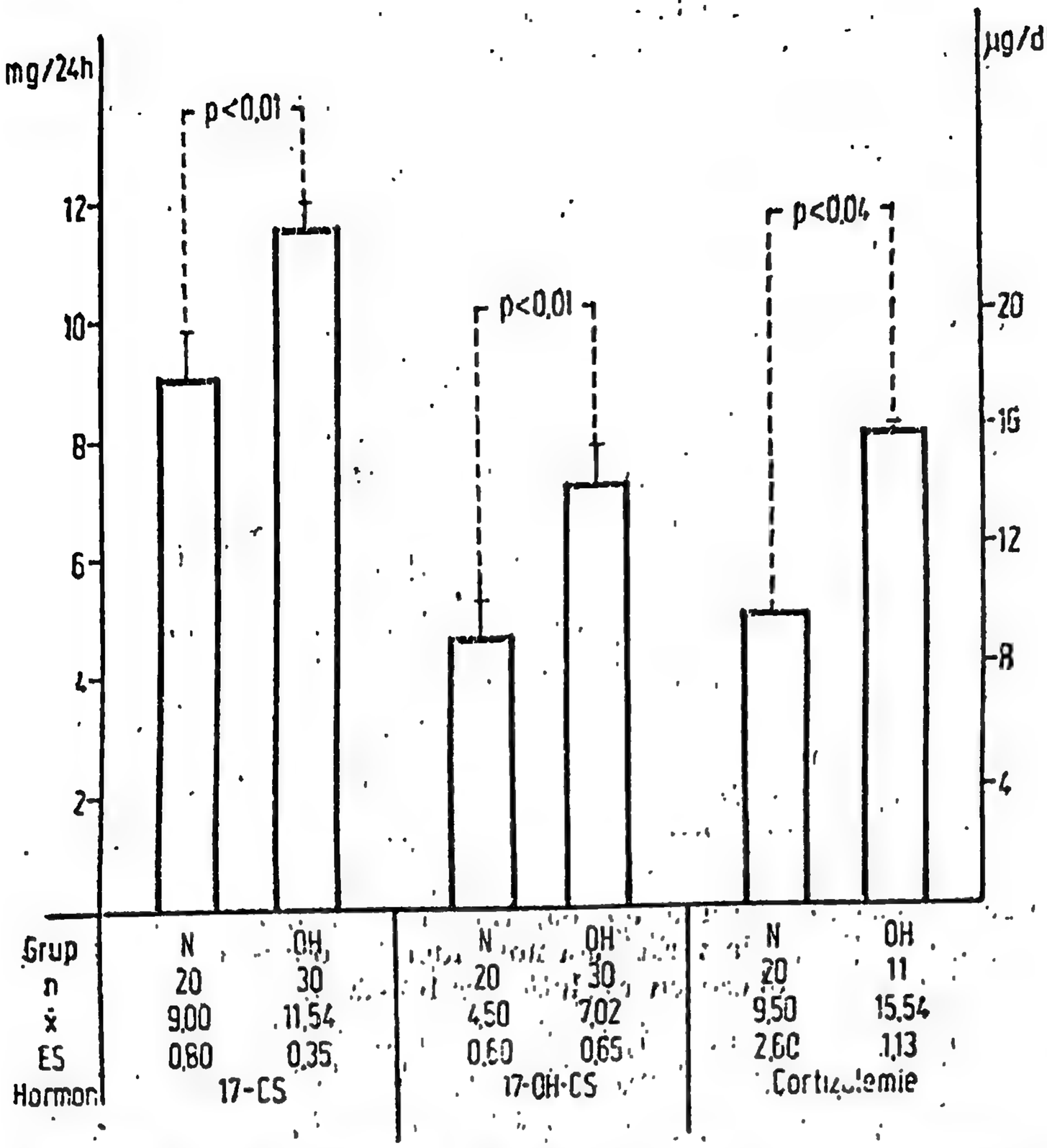


Fig. 221. Valorile medii ale 17—CS, 17—OH—CS și cortizolemiei la femei normale (N) și cu obezitate hipertrofică (OH).

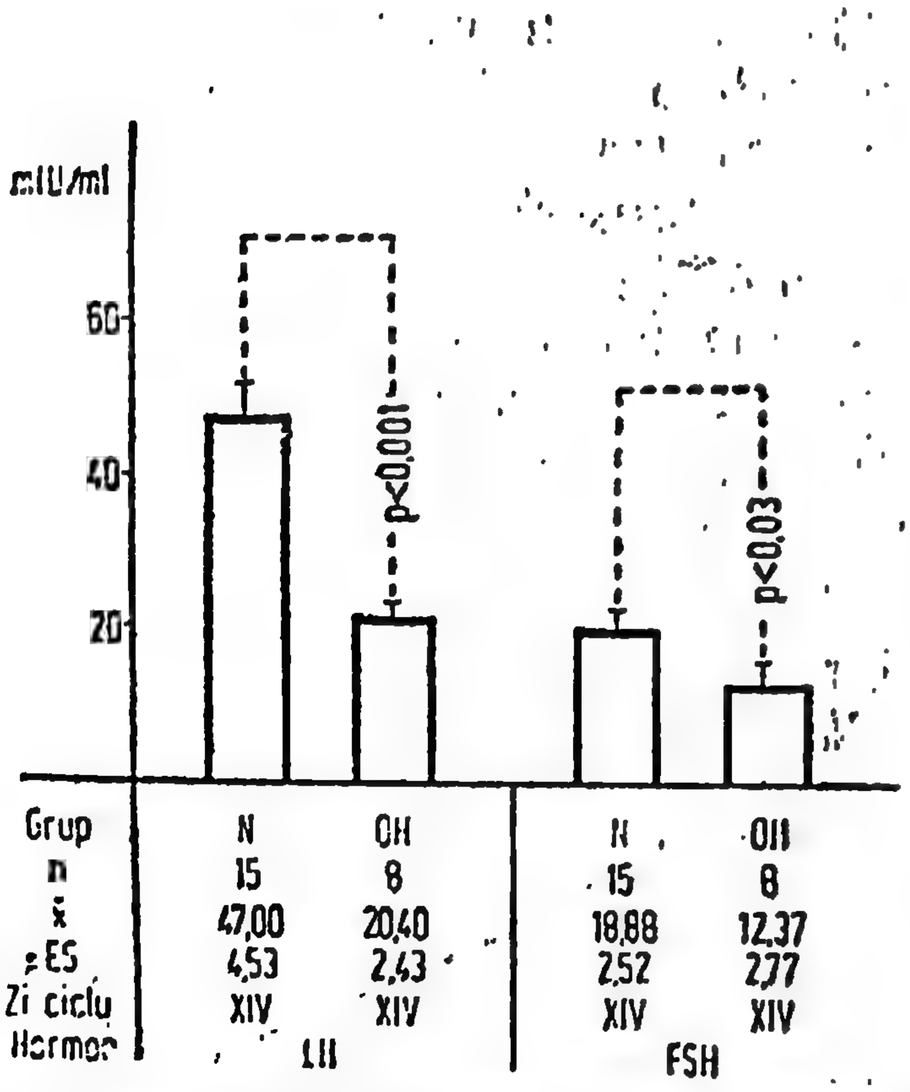


Fig. 222. Valorile medii ale LH și FSH în sînge la femei normale (N) și cu obezitate hipertrofică (OH) (ziua a 14-a a ciclului).

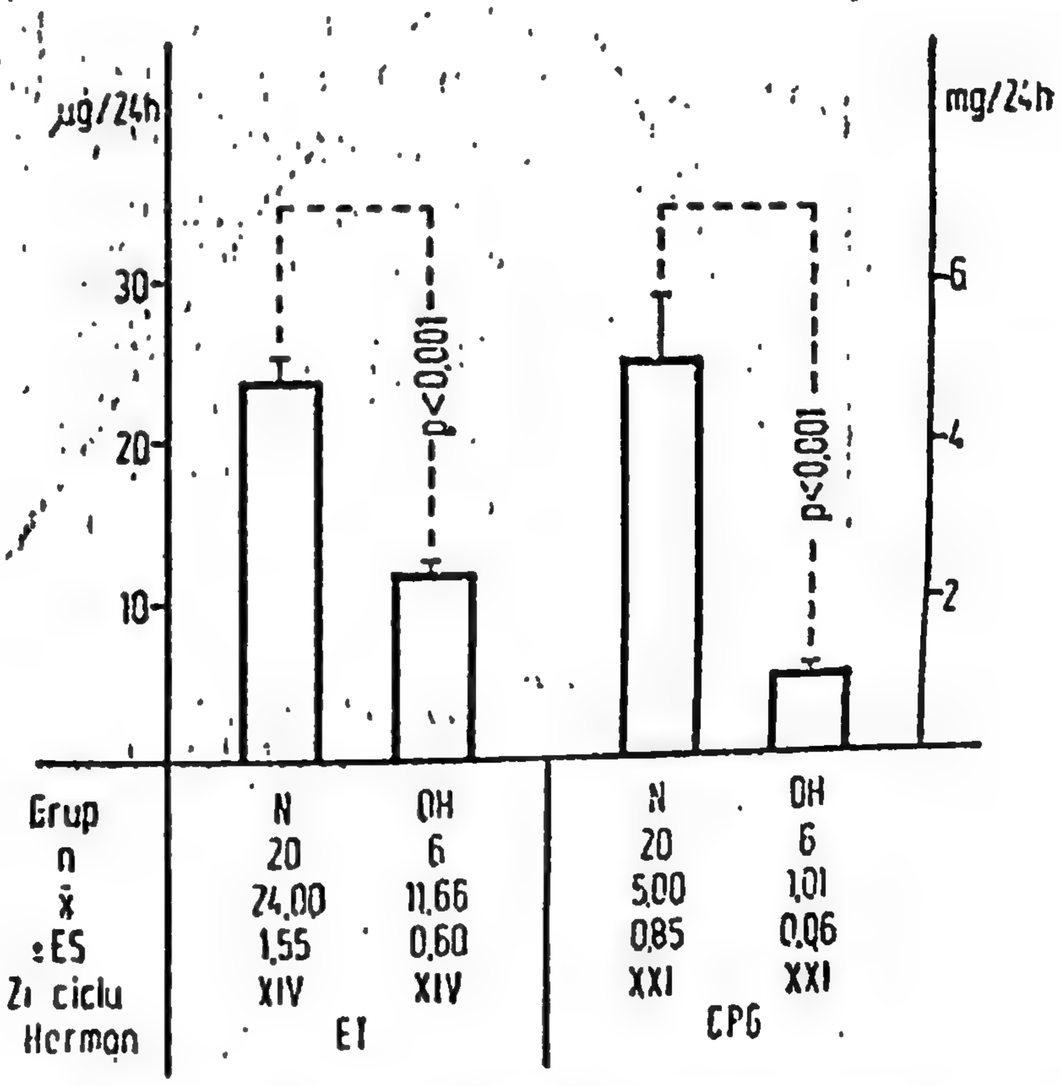


Fig. 223. Valorile medii ale estrogenilor totali urinari (ET) la 20 femei normale (N) (ziua a 14-a a ciclului) și 6 femei cu obezitate hipertrofică (OH) (ziua a 14-a a ciclului) și valorile medii ale complexului pregnandiol (CPG) la 20 femei normale (H) (ziua a 21-a a ciclului) și 6 femei cu obezitate hipetrofică (OH) (ziua a 21-a a ciclului).

Scanned with OKEN Scanner

reglarea ritmului circadian) induce rezistență la hiperinsulinismul endogen cu apariția hipertrigliceridemiei și hiperglicemiei (stadiul de hiperinsulinism-hipercortizolism-hiperglicemie). Stimularea mai intensă și prelungită a secreției de cortizol prin stările hipoglicemice (denivelări mari ale glicemiei) poate induce supresia secreției gonadotrope (fig. 222 și 223) cu scăderea secreției ovariene de estrogeni și progesteron (apariția stadiului de insuficiență gonadală) și supresie tireotropă cu scăderea secreției de hormoni tiroidieni (fig. 224) (apariția hipotiroidiei). După intensitatea secreției de hormoni enterali, insulină, cortizol și hiposecreție gonadotropă și tireotropă, apar diverse forme clinice de obezitate caracterizate prin intensități diferite ale dezvoltării țesutului adipos, topografie generalizată sau faciotronculară, hiperglicemie, insuficiență gonadală sau tiroidiană.

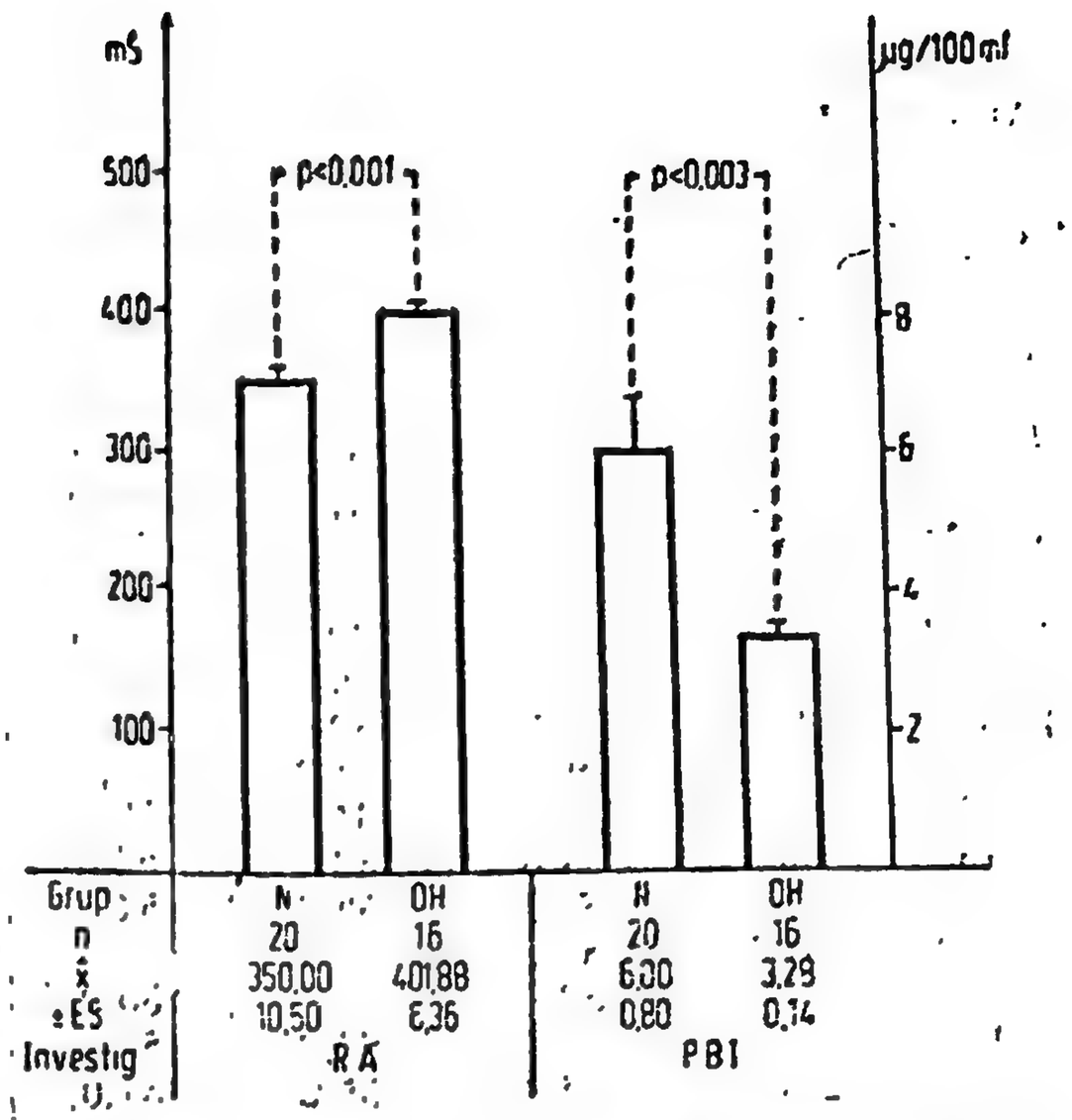


Fig. 224. Valorile medii ale reflexogramei achiliene (RA) și P.B.I. la 20 femei normale (N) comparativ cu 16 femei cu obezitate hipertrofică (OH).

Diagnosticul clinic al obezității. Examenul clinic, începînd cu inspecția, evidențiază excesul ponderal prin țesut adipos. La bărbatul normal 15—20%; din greutate este reprezentată de țesut adipos, iar la femeia normală 20—25%.

În centrele specializate se folosesc diverse metode pentru determinarea masei adipoase și gradul de deviere de la normal. Printre aceste metode sînt calcularea potasiului radioactiv total (^{41}K), a apei totale prin calcularea dilutiei apei tritiate ($^{3}H_2O$), densității corpului prin cîntărirea sub apă etc. Se folosesc de asemenea măsurarea grosimii pliului cutanat în mm la nivel paraombilical, triceps etc., cu ajutorul compasului Lange.

Pentru aprecierea aproximativă a greutății ideale a unei femei sau bărbat la cabinetul medical (tabel 43, 44, 45) se folosesc tabele prin care, pe baza înălțimii în cm, și a vîrstei, sînt indicate greutatea medie ideală limita inferioară și limita superioară a greutății ideale.

Se folosesc de asemenea diverse nomograme pentru aprecierea indicelui masei corporale (Kg/m^2) cu limitele abaterii de la normal.

Dacă nu avem la dispoziție aceste tabele și nomograme, se face un calcul simplu al abaterii de la greutatea medie pe baza masei în kg și a înălțimii în cm. Masa medie normală în kg este aproximativ egală cu numărul de cm peste $100 \pm 5\%$. Dacă o persoană are înălțimea de 170 cm, masa medie ideală ar fi de 70 kg ± 3,5 kg. După această formulă se consideră că o persoană care are o greutate pînă la 10% peste greutatea medie normală este o persoană hiperponderală. Diagnosticul de obezitate se

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 43

Masa medie la femei recomandată medical în kg în funcție de talie și vîrstă (Programul de alimentație științifică a populației)

Talia cm	Vîrsta în ani							
	15—16	17—19	20—24	25—29	30—39	40—49	50—59	60—69
148	44,4	45,3	46,6	48,9	52,4	55,6	56,9	57,8
149	44,9	45,8	47,2	49,4	52,8	55,9	57,3	58,2
150	45,4	46,3	47,7	50,0	53,1	56,3	57,7	58,6
151	46,0	46,9	48,2	50,5	53,7	56,9	58,2	58,9
152	46,5	47,4	48,8	51,0	54,2	57,4	58,8	59,3
153	47,1	48,1	49,4	51,6	54,8	57,9	59,3	59,8
154	47,9	48,8	50,1	52,1	55,3	58,5	59,8	60,3
155	48,6	49,5	50,8	52,6	55,8	59,0	60,4	60,8
156	49,3	50,2	51,3	53,2	56,3	59,5	60,9	61,3
157	50,0	50,9	51,9	53,7	56,9	60,0	61,4	61,9
158	50,6	51,5	52,4	54,3	57,4	60,6	62,1	62,5
159	51,1	52,1	53,0	54,8	58,0	61,1	62,8	63,2
160	51,7	52,6	53,5	55,3	58,5	61,7	63,5	63,9
161	52,2	53,3	54,0	55,9	59,0	62,4	64,2	64,7
162	52,8	54,0	54,6	56,5	59,6	63,1	64,9	65,4
163	53,4	54,8	55,2	57,0	60,1	63,8	65,7	66,1
164	54,1	55,5	55,9	57,7	60,7	64,3	66,4	66,8
165	54,8	56,2	56,6	58,5	61,2	64,8	67,1	67,5
166	55,5	56,7	57,3	59,2	61,9	65,5	67,8	68,2
167	56,2	57,3	58,1	59,9	62,6	66,2	68,5	68,9
168	56,9	57,8	58,7	60,5	63,2	66,9	69,2	69,7
169	57,4	58,3	59,2	61,1	63,8	67,6	69,9	70,4
170	58,0	58,9	59,8	61,6	64,3	68,4	70,6	71,1
171	58,6	59,6	60,5	62,3	65,0	69,1	71,3	71,8
172	59,4	60,3	61,2	63,0	65,7	69,8	72,1	72,5
173	60,1	61,0	61,9	63,7	66,4	70,5	72,8	73,2
174	60,8	61,7	62,6	64,4	67,1	71,2	73,5	73,9
175	61,5	62,4	63,3	65,1	67,9	71,9	74,2	74,7
176	62,2	63,1	64,0	65,8	68,6	72,8	75,1	75,4
177	62,9	63,8	64,7	66,6	69,3	73,7	75,9	76,1
178	63,6	64,6	65,5	67,3	70,0	74,6	76,8	76,8
179	—	65,5	66,4	68,2	70,9	75,5	77,7	—
180	—	66,4	67,3	69,1	71,8	76,4	78,6	—
181	—	67,3	68,2	70,0	72,7	77,2	79,6	—
182	—	68,2	69,1	70,9	73,6	78,1	80,7	—
183	—	69,1	70,0	71,8	74,5	79,0	81,8	—
184	—	70,0	70,9	72,7	75,4	79,9	82,9	—
185	—	70,9	71,8	73,6	76,3	80,8	83,9	—

Tabelul 44

Masa medie la bărbați recomandată medical în kg în funcție de talie și vîrstă. (Programul de alimentație științifică a populației).

Talia cm	Vîrsta în ani							
	15—16	17—19	20—24	25—29	30—39	40—49	50—59	60—69
1	2	3	4	5	6	7	8	9
153	44,9	51,7	55,7	58,4	59,7	61,1	62,0	60,7
154	45,6	52,1	56,2	58,9	60,3	61,6	62,5	61,2
155	46,3	52,6	56,7	59,5	60,8	62,2	63,1	61,7
156	47,2	53,2	57,2	60,0	61,3	62,7	63,6	62,2
157	48,1	53,7	57,8	60,5	61,9	63,2	64,1	62,8
158	49,0	54,3	58,4	61,2	62,5	63,9	64,7	63,3
159	49,9	55,1	59,1	61,9	63,2	64,6	65,2	63,9

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 44 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
160	50,8	55,8	59,0	62,6	63,9	65,3	65,8	64,4
161	51,7	56,5	60,6	63,1	64,7	66,0	66,5	65,1
162	52,6	57,2	61,3	63,7	65,4	66,7	67,2	65,8
163	53,5	58,0	61,9	64,2	66,1	67,5	67,9	66,6
164	54,4	58,7	62,5	64,8	66,8	68,2	68,6	67,3
165	55,3	59,4	63,0	65,3	67,5	68,9	69,4	68,0
166	56,1	60,1	63,5	66,0	68,2	69,6	70,0	68,7
167	57,0	60,8	64,1	66,7	68,9	70,3	70,8	69,4
168	57,9	61,6	64,6	67,3	69,7	71,1	71,5	70,2
169	58,8	62,2	65,1	67,9	70,4	72,0	72,4	71,1
170	59,7	62,9	65,7	68,4	71,1	72,9	73,3	72,0
171	60,6	63,6	66,4	69,1	71,8	73,6	74,1	72,7
172	61,5	64,3	67,1	69,8	72,5	74,3	74,8	73,4
173	62,4	65,1	67,8	70,5	73,2	75,0	75,5	74,2
174	63,3	65,8	68,5	71,2	73,9	75,8	76,2	75,1
175	64,2	66,5	69,2	71,9	74,7	76,5	76,9	76,0
176	64,9	67,2	69,9	72,6	75,5	77,3	77,8	76,9
177	65,7	67,9	70,6	73,4	76,4	78,2	78,7	77,8
178	66,4	68,6	71,4	74,1	77,3	79,1	79,6	78,7
179	67,1	69,3	72,1	74,8	78,0	79,8	80,8	79,5
180	67,8	70,1	72,8	75,5	78,7	80,5	81,3	80,4
181	68,5	70,9	73,6	76,3	79,5	81,3	82,2	81,3
182	69,2	71,8	74,5	77,2	80,4	82,2	83,1	82,2
183	70,0	72,7	75,4	78,1	81,3	83,1	84,0	83,1
184	70,9	73,4	76,1	79,0	82,0	83,8	84,7	84,0
185	71,7	74,1	76,8	79,9	82,7	84,5	85,4	84,9
186	72,6	74,8	77,4	80,8	83,5	85,3	86,2	85,8
187	73,5	75,5	78,2	81,7	84,4	86,2	87,1	86,7
188	74,4	76,2	79,0	82,6	85,3	87,1	88,0	87,6
189	75,3	76,9	79,7	83,3	86,2	88,0	88,9	88,5
190	76,2	77,7	80,4	84,0	87,1	88,9	89,8	89,4
191	77,1	78,4	81,0	84,7	88,1	89,9	90,8	90,3
192	78,0	79,1	81,5	85,4	89,2	91,0	91,9	91,4
193	—	79,8	82,1	86,2	90,2	92,0	92,9	92,5
194	—	80,5	82,6	86,9	91,3	93,1	94,0	93,6
195	—	81,2	83,2	87,6	92,4	94,2	95,1	94,6

poate pune cînd greutatea depăşeşte cu 10% greutatea medie normală, calculîndu-se excesul ponderal în kilograme. De exemplu, persoana care are 170 cm înălţime şi 100 kg masă prezintă un exces ponderal de aproximativ 30 kg.

FORME CLINICE ŞI INVESTIGAŢII ALE OBEZITĂŢII

Obezitatea poate fi clasificată după vîrsta debutului:

Macrosomia fetală, cînd nou-născutul depăşeşte masa de 4.000 g. Această formă apare cînd mama prezintă hiperglicemie cu sau fără obezitate în timpul sarcinii.

Hiperglicemia mamei induce stimularea secreţiei de insulină pînă la hiperplazie insulară la nivelul pancreasului insular al fătului. Imediat după naştere există pericolul apariţiei sindromului hipoglicemic sever care poate induce convulsii şi leziuni ireversibile la nivelul creierului nou-născutului. Dozarea glicemiei în asemenea cazuri confirmă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 45

Valorile medii ale masei cu limitele acceptabile, recomandate de Conferința de la Centrul Fogarty (Bray, 1975).

Înălțimea în cm	BĂRBAȚI masa în kg				FEMEI masa în kg			
	Media masei	Limitele acceptabile			Media masei	Limitele acceptabile		
145					46,0	42	53	
148					46,5	42	54	
150					47,0	43	55	
152					48,5	44	57	
154					49,5	44	58	
156					50,4	45	58	
158	55,8	51	64		51,3	46	59	
160	57,6	52	65		52,6	48	61	
162	58,6	53	66		54,0	49	62	
164	59,6	54	67		55,4	50	64	
166	60,0	55	69		56,8	51	65	
168	61,7	56	71		56,8	52	66	
170	63,5	58	73		60,0	53	67	
172	65,0	59	74		61,3	55	69	
174	66,5	60	75		62,6	56	70	
176	68,0	62	77		64,0	58	72	
178	69,4	64	79		65,3	59	74	
180	71,0	65	80					
182	72,6	66	82					
184	74,2	67	84					
186	75,8	69	86					
188	77,6	71	88					
190	79,3	73	90					
192	81,0	75	93					

diagnosticul de sindrom hipoglicemic, care trebuie corectat prin alăptarea la 2 ore și, în caz de nevoie, introducerea unei perfuzii cu soluție de glucoză 5%. Numai 5% din cazurile de macrosomie fetală evoluează ca obezitate postnatală, infantilă, pubertară și apoi de-a lungul întregii vieți.

Obezitatea copilului (1—8 ani) și a **pubertarului** (8—18 ani), care se dezvoltă prin hipercelularitate (creșterea numărului de adipocite), apare în urma supraalimentației prin obiceiuri alimentare familiale (de obicei, mama este obeză) sau în timpul convalescenței.

Această formă de obezitate este greu de tratat din cauza foamei accentuate și a greutății în controlul ingestiei de alimente. În cadrul tratamentului, prin regim hipocaloric trebuie respectată rația ideală de proteine (1,5—2 g/kg corp masă ideală) pentru a nu tulbura creșterea liniară a copilului și pubertarului. Nu este indicată administrarea de preparate tiroidiene sau anorexigene.

Obezitatea de sarcină apare în timpul gestației printr-o alimentație excesivă. Gravida poate crește în greutate între 10—30 kg. Această creștere rapidă în greutate induce apariția hiperinsulinismului hiperplazic și hipercortizolismului. Reacția hipercortizolică se manifestă prin dezvoltarea striurilor roșii (active) pe abdomen, șolduri, rădăcina membrelor, uneori luînd aspect de flacără și prin hipertensiune arterială. Poate apărea de asemeni diabetul zaharat de sarcină care induce macrosomia fe-

Scanned with OKEN Scanner

tală. Naşterea prezintă un risc crescut de complicaţii materne şi fetale, toate cazurile necesitînd monitorizarea în această perioadă. Obezitatea de sarcină poate evolua şi postpartum în 20% din cazuri, contribuind printr-un procent important la frecvenţa obezităţii femeii.

Obezitatea de menopauză şi postmenopauză, care de obicei reprezintă o continuare a obezităţii din copilăric, adolescenţă sau din perioada fertilităţii (18—40 ani), se agravează frecvent prin complicaţii cu diabet zaharat, ateroscleroză, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă şi complicaţii tromboflebitice.

Alte forme clinice de obezitate. 1. *Sindromul Cushing* prezintă un exces de ţesut adipos cu topografie predominant faciotronculară şi la rădăcina membrelor. Gradul de adipozitate în sindromul Cushing este corelat cu răspunsul secreţiei insulinice la efectul stimulant al cortizolului. Cortizolul secretat în exces are un efect stimulator mai accentuat şi accelerat asupra aparatului insular, inducînd hiperplazie insulară şi hiperinsulinism. Cortizolul are de asemenea un efect lipolitic şi hiperglicemiant, producînd şi prin acest mecanism o stimulare a secreţiei de insulină.

Cortizolul este principalul hormon care induce insulinorezistenţa, în primul rînd reducînd numărul receptorilor insulinici la nivel muscular şi amplificînd progresiv hiperglicemia. Substratul hormonal al sindromului Cushing este hipercortizolismul iniţial, hiperinsulinismul indus secundar şi dezvoltarea într-un ritm mai rapid a insulinorezistenţei şi hiperglicemiei cu apariţia fazei de hiperinsulinism — hiperglicemie. Substratul hormonal al obezităţii, comparativ cu sindromul Cushing, este hiperinsulinismul iniţial şi hipercortizolismul indus secundar, cu apariţia într-un ritm mai lent a insulino-rezistenţei şi hiperglicemiei şi a fazei de hiperinsulinism-hiperglicemie.

2. *Sindromul tumoral hipofizar* (cromofob, nesecretant, prolactinic) prin tulburările de compresiune cu lezarea NVMH induce, prin apariţia foamei lezionale, obezitatea generalizată cu exces ponderal pînă la aspect morbid (monstruos) atît la copilul pubertar cît şi la adult. La pubertate acest sindrom induce o întîrziere a sexualizării cu aspect infantil al organelor genitale, constituindu-se sindromul adiposogenital lezional. Reacţia cortizolică la răspunsul hiperinsulinic se manifestă prin apariţia striurilor roşii pe şolduri, abdomen, fese, rădăcina membrelor şi hipertensiune arterială.

Obezitatea genetică de etiologie necunoscută este foarte rară la om. Se poate întîlni în sindroamele:

Prader-Willi, care prezintă o hipotonie intrauterină şi postnatală, obezitate, inteligenţă deficitară, hipogonadism hipogonadotrop, mîini şi picioare scurte, hipotrofie staturală. Obezitatea apare în prima decadă a vieţii, copiii prezentînd o foame de tip lezional;

Laurence-Moon-Bardet-Biedl, care prezintă obezitate morbidă, inteligenţă deficitară, hipogonadism, retinită pigmentară, polidactilie;

Alström-Hallgren, manifestat prin obezitate masivă, orbire în timpul copilăriei, paralizii ale unor nervi, diabet zaharat;

Morgagni-Stuart-Morel, care apare de obicei la femei, se caracterizează prin obezitate, hirsutism, hiperostoză frontală internă.

Investigaţii de laborator în obezitate. 1. *Morfograma* evidenţiază abaterea de la media normală a componentelor somatice prin dezvoltarea ţe-

Scanned with OKEN Scanner

sutului adipos (greutate, diametrul toracelui, abdomenului, bazinului, coapsei, brațului) și evoluția acestor repere după scăderea în greutate.

2. *Radiografia de craniu profil* centrată pe fosa pituitară poate evidenția o lărgire a fosei pituitare cu menținerea conturului osos sau în caz de tumoare hipofizară, erodarea conturului, lărgirea antrului sau invadarea sinusului sfenoidal. În evoluția obezității adultului apare în 30% din cazuri o lărgire cu evoluție lentă a fosei pituitare fără tulburări de compresiune intracraniană.

3. *Examenul oftalmologic* poate evidenția o modificare a fundului de ochi manifestată evolutiv prin paloare, edem, atrofie papilară în cazul unei tumori hipofizare sau prin retinopatie diabetică în cazurile de diabet zaharat cu o evoluție de peste 5—10 ani.

4. *Testul oral de toleranță la glucoză* (TOTG sau OGTT) cu 75 g, urmărindu-se nivelul glicemiei în mg/dl bazal și apoi la 1, 2, 3, 4, 5 ore, concomitent cu dozarea insulinemiei (μU/ml) și a HGH (ng/ml). Acest test poate evidenția o curbă aplatizată cu reactivitate hipoglicemică accentuată (pînă la 40 mg/dl) la 3—4 ore (riposta insulinică) în cazurile obezității cu evoluție pînă la 5 ani și o amplificare a curbei glicemice, depășind valoarea de 200 mg/dl la 1 și la 2 ore (apariția fenomenului de insulinorezistență), dar cu menținerea ripostei hipoglicemice la 3—4 ore în obezitatea cu evoluție peste 5 ani. Curba glicemiei poate evidenția și un profil diabetic cu valori bazale mai mari de 140 mg/dl și valori între 200—350 mg/dl la 1—2 ore cu menținerea glicemiei mai mare de 120 mg/dl și la 5 ore. Cînd curba glicemiei după TOTG are valori bazale peste 200 mg/dl, iar la 1—2 ore se menține peste 300 mg și nu scade sub 200 mg la 5 ore, începe declinul sindromului hiperinsulinic cu evoluție spre insulinodependență.

Insulinemia în faza dinamică și statică a obezității prezintă o curbă mult mai amplă comparativ cu normalul pe parcursul celor 5 ore (prezența hiperinsulinismului). Nivelul HGH este mult scăzut, iar curba după TOTG este plată, cu valori mult sub nivelul normal. Apare o blocare a secreției bazale și dinamice a HGH cu o creștere a raportului insulină/HGH. Acest raport scade pînă la normalizare după pierderea în greutate cu 15 kg prin scăderea insulinemiei și creșterea nivelului HGH. Reapare de asemenea creșterea HGH după efortul fizic.

5. *Testul la glibenclamid* 10 mg oral sau *clorpropamidă* 100 mg oral induce o scădere pînă la normalizare a glicemiei după 1—5 ore în cazurile de obezitate cu diabet zaharat, evidențiind prezența rezervelor de insulină (diabet noninsulinodependent). După scăderea în greutate cu 20 kg, curba diabetică a glicemiei dispare. Valoarea bazală a insulinemiei revine la normal, dar se menține reactivitatea crescută și curbă, amplă după testul oral de toleranță la glucoză (persistența hiperplaziei insulare).

6. *Dozarea 17 OH CS urinari* evidențiază o creștere a valorilor (între 8—12 mg/24 ore) în faza dinamică a obezității cu o creștere a secreției cortizolului în condiții de bază și după hipoglicemia insulinică (prezența hipercortizolismului). În obezitate se mențin însă ritmul circadian și supresibilitatea cortizolului cu doză mică de dexamethazone (2 mg/zi, timp de 2 zile), cînd cortizolul scade sub 7 μg/dl, iar 18 OH CS urinari sub 2 mg/24 ore. De asemenea cantitatea de cortizol secretată în medie pe 24 ore este crescută în obezitate (40 mg/24 ore) comparativ cu persoanele normoponderale (25 mg/24 ore).

Scanned with OKEN Scanner

7. *Dozarea gonadotropilor serici* (FSH și LH) în faza dinamică a obezității prezintă valori scăzute comparativ cu normalul (sub 10 mUI/ml); coincide cu ciclul menstrual anovulatoriu, valori scăzute ale pregnandiolului urinar (sub 1 mg/24 ore) în ziua a 21-a a ciclului și mastodinii premenstruale. Valorile foarte scăzute ale LH și FSH, estrogenilor totali și complexului pregnandiol coincid cu perioade de amenoree și chiar cu involuția tractului genital. La bărbatul obez valorile scăzute ale LH și FSH coincid cu valori scăzute ale testosteronului seric (sub 3 ng/ml) cu oligoastenospermie, scăderea erotizării (libidoului) și hipoerecție.

8. *Dozarea TSH, T_4 și T_3*, precum și *radioiodocaptarea* la 2 și 24 ore evidențiază valori scăzute comparativ cu normalul în faza dinamică a obezității; coincide clinic cu astenie, scăderea memoriei, a puterii de muncă, somnolență diurnă, scăderea inițiativei, înăsprirea tegumentelor, constipație, bradicardie.

9. *Trigliceridele, colesterolul, betalipoproteinele, FFA, VLDL, LDL* sînt crescute în obezitate și această creștere se accentuează cu evoluția obezității, apariția și agravarea diabetului zaharat.

10. *ECG* poate evidenția o hipertrofie a ventriculului stîng, traseu ischemic, bradicardie cu acomodare insuficientă la efortul fizic.

Evoluția obezității. Sindromul endocrin al obezității debutează printr-un stadiu de hiperinsulinism.

Hiperinsulinismul este indus prin ingestia crescută de alimente, hipersecreția hormonilor enterali insulinostimulatori și amplificarea stimulului hipotalamic pe cale vagală. Progresiv apare la nivelul pancreasului o hiperplazie insulară care se accentuează cu evoluția obezității, devenind frecvent ireversibilă. După 10 ani de evoluție a obezității cu exces ponderal peste 20 kg, chiar cînd greutatea revine la normal prin tratament, hiperplazia insulară și reactivitatea crescută a secreției de insulină la stimulul alimentar se menține mulți ani sau chiar toată viața. Așa se explică revenirea cu rapiditate la greutatea inițială a obezului, care a slăbit pînă la normoponderal și s-a menținut 1, 2 sau mai mulți ani. Faza dinamică a obezității coincide cu o fază dinamică în amplificarea hiperplaziei insulare și a hipersecreției de insulină. Faza statică a obezității coincide cu apariția rezistenței la insulina endogenă sau plafonarea răspunsului aparatului insular, la stimulul alimentar, apariția hiperglicemiei cu glicozurie intermitentă și apoi permanentă.

Hipercortizolismul reactiv la hipersecreția de insulină apare la toți pacienții obezi, de la forma clinică atenuată pînă la cea care mimează boala Cushing. Hipogonadismul și hipotiroidismul ca răspuns la efectul supresor al hipercortizolismului apar la peste 50% dintre pacienți și intensitatea formei clinice coincide cu faza dinamică a obezității.

Sindromul endocrin al obezității evoluează clinic și hormonal prin hiperinsulinism (hiperfuncția axei enteroinsulare), hipercortizolism reactiv, hipogonadism și hipotiroidie. Aceste tulburări endocrine generează și amplifică evoluția tulburărilor metabolice ale obezității, manifestate prin hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie pînă la forma clinică de diabet zaharat noninsulinodependent (tip I).

Tulburările metabolice ale obezității generează și agravează complicațiile cardiovasculare, insuficiența respiratorie, litiaza renală, biliară, artropatia, complicațiile din timpul gravidității (creșterea greutății fetale, eclampsia, toxemia, hipertensiunea arterială, prelungirea travaliului, hemoragia post partum și insuficiența lactației).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul obezității este profilactic, curativ și al complicațiilor.

Tratamentul profilactic constă în depistarea persoanelor care prezintă un exces ponderal pînă la 10 kg și recomandarea reducerii rației alimentare pînă la 1200—1800 calorii/zi, din care 20% să fie proteine (1—1,5 g proteine/kg corp masă ideală), 40% lipide și 40% hidrocarbonate.

Alimentația trebuie să fie bogată în fibre (legume, fructe, pîine neagră). Persoanelor adulte li se poate recomanda o zi de post alimentar pe săptămînă, cu menținerea consumului normal de lichide. Trebuie să li se recomande de asemenea o activitate fizică dirijată (exerciții fizice de cameră 15 minute pe zi, mersul pe jos 30 minute pe zi, plimbarea cu bicicleta, diverse activități sportive după preferință minimum 30 minute pe zi).

Tratamentul curativ trebuie aplicat persoanelor care prezintă un exces ponderal de peste 10 kg. Se recomandă ca aceste persoane să fie internate și sub supravegherea medicală specializată să fie supuse unui tratament dietetic cu regim hipocaloric de 600—800 calorii/24 ore cu post alimentar intermitent, 2—3 zile pe săptămînă (luni și vineri sau luni, miercuri și vineri). Acest regim respectat cu strictețe induce în 3—6 zile dispariția senzației imperioase de foame și convingerea pacientului că reducerea ingestiei de alimente sau chiar postul produc o senzație de bine pînă la euforie, cu dispariția completă a foamei prin creșterea sintezei de amfetamine endogene.

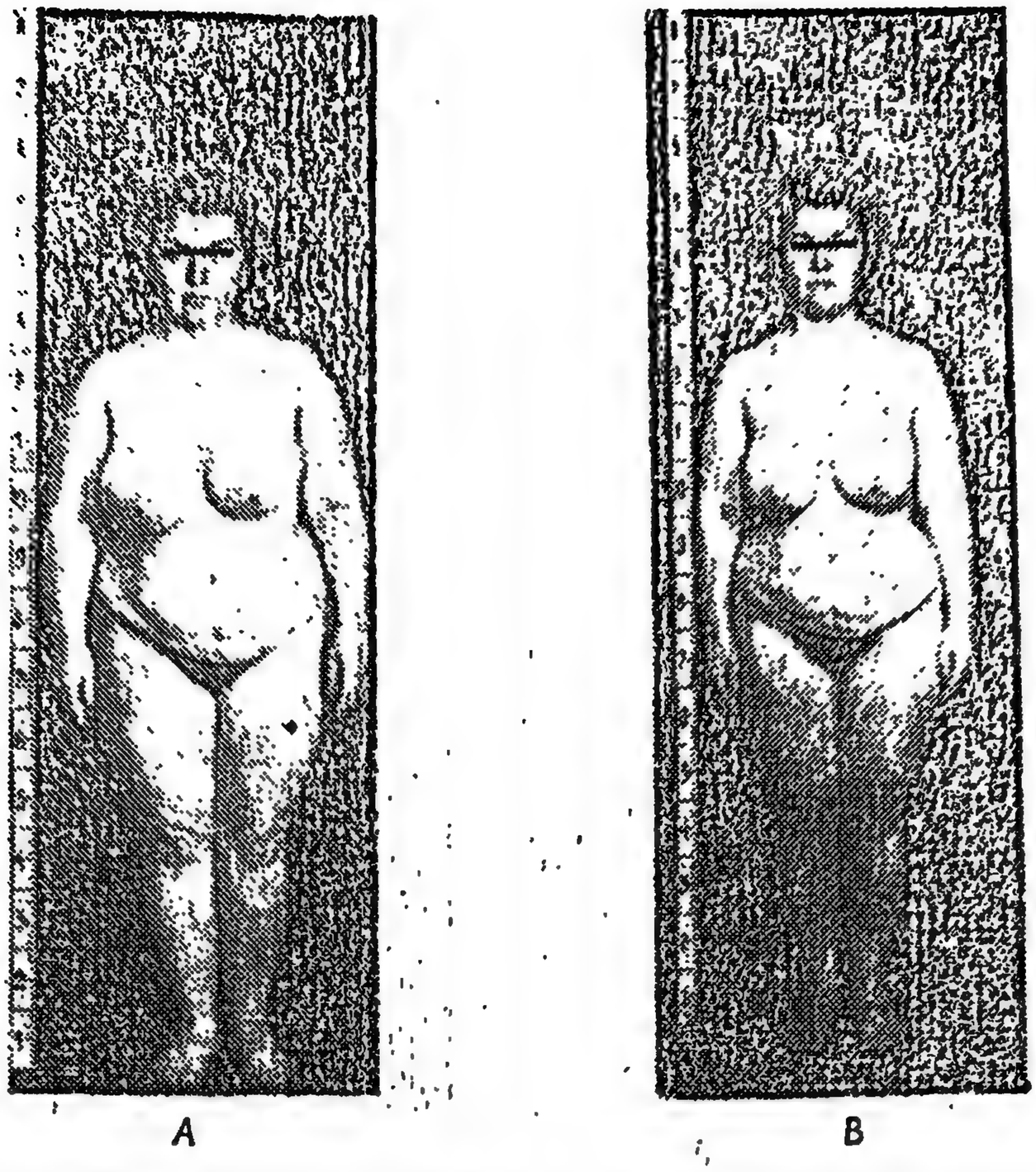
Pacienții trebuie să-și urmărească zilnic greutatea, care să fie notată pe foaia de observație. În această perioadă atît surorile cît și medicii trebuie să facă psihoterapie (discuții individuale și în grup pentru reducerea stărilor emoționale legate de obezitate și de anumite evenimente din viața pacienților, precum și de starea de anxietate indusă de dieta hipocalorică sau zilele de post). În zilele de post pacienții slăbesc circa 1 kg/24 ore, iar în zilele de regim hipocaloric 0,3—0,5 kg/24 ore. În această perioadă trebuie activată diureza prin ingestia de lichide, inclusiv în zilele de post, a unei cantități de 0,5—1 l/24 ore (compot de prune, mere, pere, vișine puțin îndulcite) și combaterea constipației prin administrarea legumelor și fructelor bogate în fibre (salată verde, varză verde, ardei gras, gogoșari, castraveți, mere, pere) care să se încadreze în rația de 600—800 calorii. Pentru a mări conținutul de fibre ingerate fructele vor fi consumate cu coajă. Exercițiile fizice trebuie executate progresiv sub îndrumarea personalului specializat, ajungîndu-se pînă la 30 minute de 2 ori pe zi, inclusiv în zilele de post. După externare pacienții care au slăbit 10—35 kg în această perioadă (fig. 225—229) trebuie să continue un regim hipocaloric de 1200 calorii/24 ore chiar în cadrul unei activități fizice și să-și urmărească zilnic greutatea, în sensul continuării slăbirii. Dacă într-o dimineață pacientul constată o creștere ponderală de 0,5—1 kg, acest surplus trebuie redus printr-o zi de post.

Neglijarea controlului ingestiei alimentare prin urmărirea zilnică a curbei ponderale determină revenirea la greutatea inițială într-un timp scurt (3—6 luni).

Sîntem împotriva administrării anorexigenelor pe bază de amfetamine chiar pe perioade scurte, deoarece aceste medicamente, prin efectul lor puternic excitant asupra sistemului nervos central, induc insom-

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 225. Pacientă în vîrstă de 36 de ani cu obezitate hipertrofică înainte (A) și după slăbire cu 24 de kg (B).

A

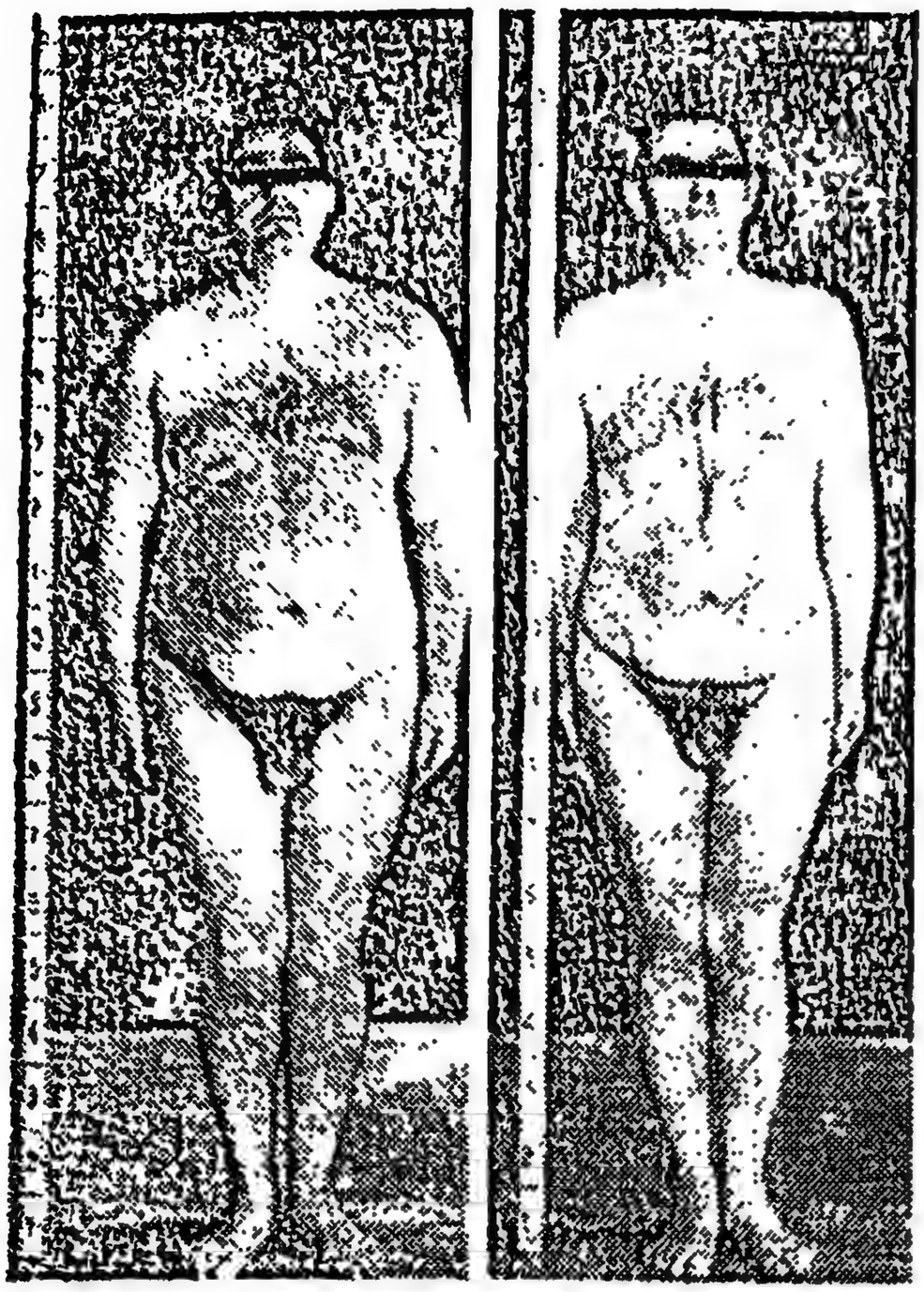
B

Fig. 226. Pacientă în vîrstă de 52 de ani cu obezitate hipertrofică înainte (A) și după slăbire cu 20 kg (B).

A

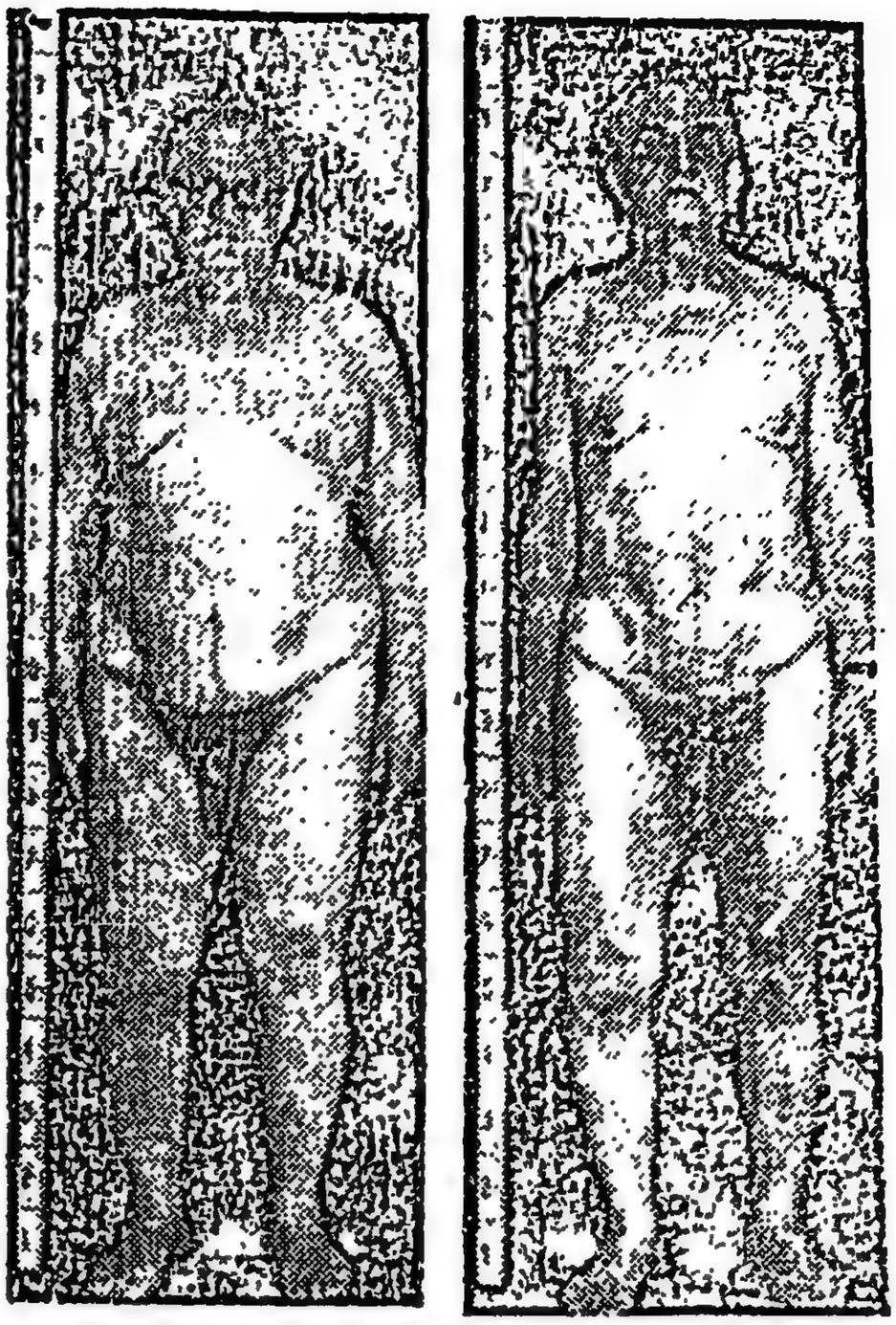
B

Fig. 227. Pacientă în vîrstă de 30 de ani cu obezitate hiperplazică morbidă înainte (A) și după slăbire cu 35 de kg (B).



A B

Fig. 228. Pacient în vîrstă de 45 de ani cu obezitate hipertrofică înainte (A) şi după slăbire cu 25 de kg (B).



A B

Fig. 229. Pacient în vîrstă de 68 de ani cu obezitate hipertrofică şi diabet zaharat noninsulinodependent (tip II) înainte (A) şi după slăbire cu 30 de kg (B).

nie, palpitaţii, astenie, dependenţă pînă la toxicomanie. De asemenea, ele pot declanşa apariţia unor psihoze cu evoluţie subclinică. Paradoxal aceste medicamente produc la unele paciente exacerbarea foamei, euforie şi creşterea ingestiei de alimente, folosite un timp mai prelungit (peste 1 lună).

Administrarea de hormoni tiroidieni, diuretice, hormoni gonadali trebuie aplicată numai după scăderea în greutate cu cel puţin 10 kg, dacă tulburările se menţin şi numai sub o strictă supraveghere.

Diabetul zaharat se atenuează pînă la dispariţie, după slăbirea a 10—20 kg, iar curba glicemiei, după testul oral la glucoză, revine la normal în condiţiile menţinerii greutăţii ideale. Hipertensiunea arterială se normalizează numai după reducerea greutăţii cu minimum 10 kg, iar cînd se neglijează activitatea fizică dirijată pot apărea hipotensiunea arterială şi tahicardia, la schimbarea poziţiei din clino- în ortostatism.

Sîntem împotriva tratamentului chirurgical al obezităţii şi chiar a obezităţii morbide prin by-pass (excluderea unei porţiuni din intestin), care produce complicaţii grave (încărcarea grasă a ficatului pînă la necroză hepatică fatală, diaree severă, osteomalacie, litiază renală cu oxalaţi, artrită, dereglări severe ale balanţei electrolitice) şi risc crescut de mortalitate.

Tratamentul ideal al obezităţii ar fi diminuarea hiperreactivităţii sistemului hormonal enteroinsular la stimulul alimentar, cu normalizarea consecutivă a aportului, absorbţiei şi depozitării factorilor nutritivi.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA

FOAIE DE OBSERVAȚIE ȘI INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR ALE GLANDELOR ENDOCRINE*

C. EȘANU

Contactul cu pacientul trebuie să-l orienteze pe student sau endocrinolog către diagnosticul corect, (confirmat prin investigații de laborator) și aplicarea celui mai eficace tratament care să ducă la vindecare, remisie sau ameliorare.

Tehnica examenului clinic endocrin necesită cunoștințe temeinice de semiologie, hormonologie, metabolism, farmacologie etc.

Foaia de observație a pacientului endocrin va fi redactată după ce examenul clinic a parcurs întreaga filieră, de la inspecție la examenul pe glande și după ce s-a stabilit diagnosticul clinic.

1. **Date generale.** Numele și prenumele (inițiale), vîrsta (la copii, ani și luni), locul nașterii, domiciliul (dacă provine din regiune endemică), locul de muncă profesia, funcția și vechimea la locul de muncă actual, incapacitate de muncă cu pensionare medicală (de la ce vîrstă).

2. **Motivele internării,** sub formă de simptome și semne, vor fi menționate în sensul sugerării diagnosticului clinic.

De exemplu, în cazul unei acromegalii, la motivele internării se vor menționa: artralgii de la 30 ani, cefalee de la 31 ani, macrosomia extremităților de la 32 ani, amenoree de la 33 ani etc.

3. **Istoricul bolii.** Se vor menționa simptomele și semnele de debut și apoi evoluția lor în timp, folosindu-se ca reper vîrsta cronologică a pacientului.

De exemplu, în cazul unei insuficiențe hipofizare postpartum debutul la vîrsta de 24 ani după o naștere hemoragică și colaps. Din primele zile pacienta a observat prezența agalactiei, astenie și adinamie, paliditatea tegumentelor, scădere în greutate etc.

Se va menționa la ce vîrstă s-a pus diagnosticul clinic corect și la ce nivel al asistenței medicale (dispensar, spital, clinică). Se va menționa de asemenea dacă tratamentele aplicate au indus sau nu o ameliorare a tabloului clinic. În cadrul istoricului bolii se vor menționa și eventuale erori de diagnostic și tratament. Evoluția bolii va fi menționată pînă în momentul examinării pacientului,

---

* Investigațiile de laborator prin metode RIA ale HGH, GnRH, LH, FSH, PRL, ACTH, TSH, T_4, T_3, insulinemiei, testosteronului, hormonului paratiroidian, estradiolului, progesteronului, AMPc-ului, urinar, cortizolului, aldosteronului și angiotensinei au fost efectuate în Laboratorul de endocrinologie moleculară și endocrinologia reproducerii umane al Clinicii Universitare, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon".

Scanned with OKEN Scanner

4. În cadrul **antecedentelor personale** se vor menționa afecțiunile mai importante și la ce vîrstă au apărut. Se vor evidenția afecțiunile implicate în etiologia bolii endocrine.

De exemplu: tbc (boala Addison), tiroidectomie (mixedem), suprarenalectomie (sindrom Nelson) etc.

5. În cadrul **antecedentelor heredocolaterale** se vor menționa cele mai importante afecțiuni ale părinților, fraților, precum și transmiterea unei boli endocrine cu caracter familial.

6. **Examenul somatic general.** Se vu consemna aspectul clinic prin inspecția întregului corp și aspectul somatic comparativ cu vîrsta cronologică (microsomie hipofizară sau tiroidiană), cu raportul între extremități și trunchi (armonic sau dizarmonic) hipotrofia sau hipertrofia staturală, aspectul eunucoid, macrosomie de tip acromegalic, starea hiperponderală cu topografia generalizată sau faciotronculară a țesutului adipos, starea normo- sau hipoponderală, menționîndu-se excesul sau deficitul ponderal. Se va descrie amănunțit aspectul feței.

De exemplu, facies palid ca în insuficiența hipofizară, facies hipochinetic palid și infiltrat ca în mixedem, facies rotund pletoric depresiv ca în boala Cushing, facies hiperchinetic emotiv cu ochi exoftalmici ca în boala Graves, facies hirsut ca în sindromul de hiperandrogenizare pubertară la față.

Tot la examenul somatic general vor fi consemnate culoarea, îngroșarea sau atrofia pielii pe față și corp.

De exemplu, pielea îngroșată și ridată ca în acromegalie, palidă și atrofiată ca în insuficiența hipofizară, carotenică și infiltrată ca în mixedem.

Primul aspect al pacientului evidențiat prin inspecție poate sugera diagnosticul clinic.

De exemplu, microsomia hipofizară, microsomia tiroidiană cu cretinism, microsomia dizarmonică a sindromului Turner, macrosomia acromegalică, macrosomia cu gigantism, insuficiența hipofizară a adultului, eunucoidismul hipopogonadotrop, mixedemul adultului, boala Graves, boala Cushing, obezitatea, boala Addison etc.

7. **Examenul pe aparate (visceral):** pulmonar, cardiac și vascular, digestiv, renal. Se vor menționa numai simptomele și semnele prezente, care vor fi relatate detaliat la examenul endocrin în corelație cu glanda afectată (corelațiile endocrino-viscerale).

8. **Examenul clinic endocrin** va fi prezentat sub formă de simptome și semne la fiecare glandă endocrină începînd cu hipotalamusul, hipofiza și apoi glanda predominant afectată, celelalte glande fiind prezentate în dinamica evoluției sindromului endocrin.

8.1. Examenul clinic hipotalamic *va evidenția prezența foamei (foamea imperioasă), anorexie, sete accentuată, scăderea sau absența setei, poliurie în litri/24 ore sau oligurie, hipotermie sau hipertermie, stare hiperponderală cu hiperdezvoltarea țesutului adipos (obezitate), stare hipoponderală (slăbire accentuată, stare precașectică sau cașectică), hipersomnie sau insomnie. Leziunile hipotalamice pot induce apariția unor boli ca diabetul insipid, insuficiența hipofizară globală (nanism pituitar, insuficiență pituitară a adultului), hipogonadismul hipogonadotrop cu infantilism sexual și aspect eunucoid al scheletului, hipotiroidia și mixedemul hipotalamic (terțiar), tumora hipofizară prolactinică cu sau fără amenoree și*

Scanned with OKEN Scanner

galactoree, tumoarea hipofizară hipersomatotropă (acromegalie), tumoarea hipofizară hipercorticotropă (boala Cushing, sindromul Nelson).

Investigaţiile de laborator ale funcţiilor hipotalamice *în caz de diabet insipid (insuficienţă de vasopresină):*

— bilanţul hidric. Se determină volumul de lichide ingerat în 24 ore şi volumul urinar în 24 ore (în litri), precum şi densitatea. (Se pot determina volumul urinar/oră şi densitatea.) În diabetul insipid poliuria poate varia între 6—20 l/24 ore cu o densitate de 1000—1010 în funcţie de prezenţa rezervei de secreţie a vasopresinei;

— testul deprivării de lichide. Se cîntăreşte pacientul înainte de începerea testului (ora 7), apoi se interzice ingestia oricărui lichid şi se măsoară volumul urinar în ml şi densitatea după fiecare oră. Dacă volumul urinar scade şi densitatea creşte în timpul testului se demonstrează prezenţa rezervei de vasopresină. Persistenţa poliuriei şi a densităţii scăzute evidenţiază absenţa rezervelor de vasopresină. Testul deprivării de lichide va fi întrerupt cînd pacientul adult a scăzut în greutate 5%, iar copilul cu 3%, pentru a se preveni starea de colaps în absenţa rezervei de vasopresină;

— determinarea osmolarităţii serului evidenţiază valori normale de 286±4 mOsmoli/kg. În diabetul insipid osmolaritatea serului devine mai mare de 295 mOsmoli/kg şi cea urinară mai mică de 300 mOsmoli/kg;

— dozarea vasopresinei serice prin metode RIA evidenţiază un nivel între 0,5—5 pg/ml. Nivelul vasopresinei serice creşte în timpul testului deprivării de lichide pînă la 20—30 pg/ml. Nivelul vasopresinei serice la persoanele normale prezintă un ritm circadian cu valori mai crescute noaptea;

— testul la vasopresină sau adiuretin (desmopresin) induce scăderea volumului urinar şi creşterea densităţii pînă la normalizarea în diabetul insipid lezional (central) şi nu evidenţiază efect antidiuretic în diabetul insipid nefrogen (lipsa receptorilor).

8.2. Examenul clinic hipofizar *se va referi la cefalee, vertij, acufene, tulburări vizuale (acuitate, cîmp vizual). Se vor descrie ritmul, localizarea, intensitatea, durata, felul cum este percepută cefaleea de către pacient. Vor fi menţionate cefaleea indusă de sinuzita acută sau cronică, cefaleea cu aspect de migrenă, cefaleea nevralgică occipitală, acufenele.*

Examenul somatic prin inspecţie va consemna detaliat microsomia cu aspect de nanism sau hipotrofie staturală comparativ cu dezvoltarea somatică a vîrstei cronologice, macrosomia cu aspect acromegalic, hipertrofia staturală şi gigantismul.

Vor fi descrise aspectul semiologic al tegumentului (palid, uscat, atrofiat), lipsa de dezvoltare sau căderea părului pubian şi axilar în insuficienţa hipofizară, îngroşarea şi ridarea tegumentului cu hipersecreţia glandelor sebacee şi sudoripare în acromegalie.

Se va menţiona clinic insuficienţa gonadală, tiroidiană sau corticosuprarenală secundară în caz de certitudine sau suspiciune.

Investigaţiile de laborator *(specifice sau nespecifice) se vor referi la morfogramă, radiografia de foşă pituitară, examenul acuităţii vizuale, cîmp vizual, fund de ochi, investigaţiile hormonale hipofizare bazale şi dinamice (stimulare şi supresie) pentru HGH, prolactină. Hormonul somatotrop (HGH) cu valori bazale între 1—10 ng/ml ora 8.*

Dintre testele de stimulare (aprecierea rezervei de HGH) se folosesc în nanismul hipofizar, hipotrofia staturală, insuficienţa hipofizară:

— testul cu arginină în perfuzie (0,5 g/kg corp) timp de 30 minute, normal apare o creştere a HGH cu cel puţin 7 ng/ml (la 30—60 minute) faţă de valoarea bazală;

Scanned with OKEN Scanner

— testul cu insulină i.v. (1 UI/20 kg corp) în nanismul hipofizar și insuficiența hipofizară a adultului. Normal apare o creștere de cel puțin 7 ng/ml la 30—60 minute față de valoarea bazală;

— dozarea HGH în timpul somnului (la 60—120 minute de la instalarea somnului profund); HGH crește în condiții normale cu cel puțin 7 ng/ml față de valoarea bazală;

— efortul fizic standardizat (timp de 5—15 minute) produce o creștere a HGH cu cel puțin 7 ng/ml față de valoarea bazală;

— testul de stimulare cu RH—HGH (GRF), care se administrează i.v. în doză de 2 μg/kg corp, induce o creștere a HGH de la 2—5 ng/ml la 20—30 ng/ml la 30—60 minute de la administrare.

Dintre testele de supresie (inhibiție) a HGH care se folosesc în acromegalie, gigantism, hipertrofie staturală:

— testul cu somatostatin 200 μg i.v. care induce o scădere a HGH pînă la normalizare (sub 10 ng/ml) la 30—60 minute de la administrare în acromegalie;

— testul oral de toleranță la glucoză cu 75 g (OGTT) induce în mod normal o scădere a HGH sub 5 ng/ml la 30—60 minute după administrare. Paradoxal în acromegalie poate apărea o creștere a HGH concomitent cu creșterea glicemiei. Se pot depista toleranța inadecvată la glucoză (IGT) sau diabetul zaharat, valori ale glicemiei peste 140 mg/dl bazal și peste 200 mg/dl la 2 ore.

Dozarea bazală a prolactinei evidențiază valori crescute în micro- sau macroadenomul prolactinic; peste 100 ng/ml (valori medii de 232±25 ng/ml), comparativ cu valorile normale (10—20 ng/ml). Valori ale prolactinei între 20—60 ng/ml apar în sindromul hiperprolactinic funcțional (reactiv) după tratamentul cu inhibitori ai sistemului dopaminergic (clorpromazină, imipramină, haloperidol etc.).

Dintre testele de supresie a prolactinei se folosește testul cu bromocriptină (2,5 mg oral) care induce o scădere semnificativă a prolactinei în tumoarea prolactinică în unele cazuri pînă la normalizare (sub 20 ng/ml) cu menținerea efectului supresor pînă la 24 ore. Concomitent cu scăderea prolactinei, după testul cu bromocriptină se observă o creștere amplă a LH și mai puțin a FSH. Dintre testele de stimulare a prolactinei se folosește testul cu TRH (200—400 μg i.v.) care induce o creștere a prolactinei peste dublul valorii bazale, atît în condiții normale cît și în adenomul prolactinic.

Investigațiile celorlalți hormoni hipofizari vor fi menționate la glandele endocrine reglate de hipofiză.

8.3. Examenul clinic tiroidian *constă în primul rînd din inspecția feței pacientului, glandei tiroide, tegumentelor, examenul cardiac, vascular, al suferințelor subiective (simptomelor).*

● *În mixedemul congenital de la naștere pînă la 3 luni se remarcă faciesul infiltrat, palid (carotenic), nas turtit la bază, ochii depărtați (hipertelorism), cu fantele palpebrale micșorate (edem palpebral), macroglosie cu limba care protruzionează din cavitatea bucală, greutate la supt, hernie ombilicală, extremități scurte, iar plînsul sugarului evidențiază o voce răgușită. De la 3 luni la 1 an se observă întîrziere în creșterea staturală și în dezvoltarea inteligenței (aspect de cretin), nu vorbește, nu înțelege mesajul vorbit, prezintă un ris afectiv. Vîrsta osoasă (radiografia de mînă) este mult întîrziată; fontanelele nu se închid.*

● *În mixedemul adultului se evidențiază fața infiltrată, letargică, mimica hipocinetică, inertă, tegumentul palid (carotenic), vocea răgușită, vorbirea lentă (bradilalie). Pacientul este extrem de friguros, tegumentele sînt uscate, infiltrate, aspre, reci. În caz de mixedem iatrogen se observă cicatricea operatorie la baza gîtului sau se evidențiază în antecedente tratamentul cu ^{131}I.*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

• *În guşa endemică, de la naştere se poate evidenţia aspectul de cretin endemic (forma clinică mixedematoasă sau neurologică), cu întîrzierea accentuată în dezvoltarea psihomotorie şi somatică.*

La copil, adolescent şi adult se remarcă guşa difuză de diverse mărimi (vezi gradele guşii endemice), care poate deveni uni- sau plurinodulară din decada a doua şi a treia de viaţă. În caz de guşă mare sau voluminoasă se vor evidenţia tulburările de compresiune (fonatorii, respiratorii, deglutiţie, vasculare).

• *În boala Graves se evidenţiază exoftalmia evolutivă şi eventualele complicaţii, guşa mică, mijlocie sau mare, tahicardie permanentă (AV peste 90/min), fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă la persoanele peste 50 ani. Ca simptome în boala Graves se remarcă labilitatea emotivă accentuată, astenia, insomnia etc.*

• *Nodulul tiroidian unic necaptant ridică suspiciunea de carcinom tiroidian. Rar un nodul unic se evidenţiază ca adenom toxic tiroidian (intens captant) cu simptome şi semne de tirotoxicoză (tahicardie, tremurătură, transpiraţii, slăbire accentuată în greutate).*

Pentru investigaţiile de laborator

• *în caz de mixedem primar se vor evidenţia:*

— *creşterea valorilor TSH peste 15 μU/ml;*

— *scăderea T_4 (sub 5 μg/dl) sau a T_3 (sub 80 ng/dl);*

— *scintigrafia tiroidiană nu va evidenţia prezenţa ţesutului tiroidian prin captarea ^{131}I, iar în cazul disgeneziei tiroidiene apare o mică arie de captare la baza limbii;*

— *în mixedemul congenital vîrsta osoasă este mult întîrziată;*

• *în caz de tirotoxicoză investigaţiile de laborator evidenţiază:*

— *valori crescute ale T_4 (peste 12 μg/dl), ale T_3 (peste 220 ng/dl), ale PBI peste 8 μg/dl;*

— *valorile TSH apar sub 1 μU/ml sau nedozabile prin efectul supresiv al T_4 şi T_3;*

— *nodulul toxic tiroidian poate evidenţia valori crescute ale T_3 cu valori normale ale T_4 (tirotoxicoză T_3);*

• *în caz de guşă endemică:*

— *apare o scădere a raportului T_4/T_3 prin scăderea T_4 şi creşterea T_3 din cauza insuficienţei aportului de iod;*

— *o creştere moderată a TSH;*

• *în carcinomul tiroidian biopsia prelevată prin puncţia cu ac fin evidenţiază aspect celular de carcinom folicular, papilar sau anaplastic.*

8.4. Examenul clinic corticosuprarenal *se referă la simptomele şi semnele tabloului clinic al sindromului Cushing, sindromului adrenogenital, hirsutismului pubertar, insuficienţei corticosuprarenale primare (boala Addison, insuficienţa corticosuprarenală, postsuprarenalectomie), insuficienţei corticosuprarenale secundare (hipocorticotropă), hipercortizolismului reactiv cu striuri roşii din evoluţia obezităţii.*

• *În sindromul Cushing apare faciesul astenic depresiv rotund, congestiv (roz la nivelul oaselor malare), cu paliditate perioralâ şi perinazală, aşa-numitul „facies hipercortizolic". Obezitatea prezintă o topografie tronculară şi la rădăcina membrelor inferioare şi superioare cu atenuarea adipozităţii spre partea distală a extremităţilor. Tegumentul este atrofiat, aspru, fragil la traumatisme mici (frecvente echimoze), cu striuri roşii (purpurice), roz sau violacee, de diverse mărimi (pînă la*

aspectul de flacără), situate pe abdomen, şolduri, rădăcina membrelor. Striurile apar mai frecvent între 15—35 ani şi rar la pacienţii peste 40 ani. Se evidenţiază de asemenea, osteoporoza (manifestată clinic prin dureri osoase), atrofia musculară, astenia, adinamia, dereglarea ritmului somnului (insomnie) prin: dispariţia ritmului circadian al cortizolului.

● *In sindromul adrenogenital la fetiţă, de la naştere se remarcă aspectul de intersexualitate (labioscrot, clitoromegalie pînă la aspect de penis decalotabil, orificiu perineal unic prin persistenţa sinusului urogenital), realizînd tabloul clinic de virilizare congenitală care evoluează pînă la vîrsta de 8—10 ani cu hipertrofie staturală, iar la vîrsta pubertăţii cu hipotrofie staturală şi fenotip masculin.*

● *In sindromul adrenogenital la băiat, de la naştere apare aspectul de macrogenitosomie (mărirea de volum a penisului şi scrotului) cu testicule nedezvoltate. Tabloul clinic evoluează cu aspectul de pseudopubertate precoce (dezvoltarea penisului, scrotului pînă la G_3, a părului pubian pînă la aspectul de P_4—P_5, cu androgenizarea vocii, cu testiculi mici (prepubertari). Pînă la vîrsta de 8—10 ani se dezvoltă somatic ca hiperstatural, iar de la această vîrstă ca hipostatural.*

● *Sindromul de hirsutism pubertar la fetiţă apare o dată cu pubertatea (8—18 ani) prin dezvoltarea părului pe faţă (buza superioară, submentonier, bărbie, preauricular), suprapubian, pe extremităţi, cu seboree şi acnee, fără apariţia semnelor de virilizare (hipertrofie clitoridiană, îngroşarea vocii etc.), cu dezvoltarea normală a tractului genital, menţinerea ritmului menstrual fiziologic, cu dezvoltarea normală a glandei mamare. Hirsutismul pubertar poate fi şi de origină ovariană. Dacă secreţia de androgeni este mai crescută pot apărea dereglarea ritmului menstrual, perioade de amenoree şi tract genital hipotrofic.*

● *In boala Addison se evidenţiază astenie, adinamie, hipotensiune arterială accentuată în ortostatism, hiperpigmentare cu aspect melanic, anorexie, tranzit intestinal încetinit, slăbire în greutate. Se va menţiona obligatoriu prezenţa în antecedente a insuficienţei corticosuprarenale acute (scăderea tensiunii arteriale pînă la precolaps sau colaps).*

● *In insuficienţa corticosuprarenală iatrogenă (postsuprarenalectomie) se va evidenţia, pe lîngă hipotensiunea arterială, cu decompensare pînă la colaps, hiperpigmentarea cu aspect melanic mult mai intens decît în boala Addison şi eventuala simptomatologie a sindromului tumoral hipofizar (cefalee, diminuarea acuităţii vizuale, edem, paliditate sau atrofie papilară).*

● *In insuficienţa corticosuprarenală secundară (hipocorticotropă) se remarcă, pe lîngă astenie, adinamie, hipotensiune arterială cu decompensare pînă la colaps, căderea părului pubian şi axilar pînă la dispariţie, depigmentarea, atrofia tegumentelor cu aspect de paliditate accentuată (ceroasă).*

In hipercortisolismul reactiv din obezitate se evidenţiază faciesul rotund uşor vultuos şi striuri abdominale roşii, cele de pe şolduri şi rădăcina membrelor sînt mai superficiale şi cu dimensiuni mai mici.

Investigaţiile de laborator *ale corticosuprarenalei vor fi recomandate în funcţie de specificul sindromului sau bolii:*

— *cortizolul plasmatic cu valori medii normale de 12 μg/dl (RIA) sau 16 μg/dl (fluorescent) la ora 8 şi scăderea cu peste 50% (sub 6μg/dl la ora 20), (menţinerea ritmului circadian). Valori scăzute sub 7 μg/dl (RIA) apar în insuficienţa corticosuprarenală şi peste 20 μg/dl RIA în sindromul Cushing cînd dispare şi ritmul circadian;*

Scanned with OKEN Scanner

— 17 OH—CS urinari/24 ore cu valori normale între 3—12 mg/24 ore. Valori sub 3 mg/24 ore apar în insuficiența corticosuprarenală și peste 12 mg/24 ore în sindromul Cushing;

— 17 CS urinari/24 ore cu valori normale între 8—15 mg/24 ore. Valori sub 8 mg/24 ore apar în insuficiența corticosuprarenală și peste 15 mg în sindromul adrenogenital, sindromul Cushing și peste 12 mg/24 ore în hirsutismul pubertar;

— ACTH plasmatic (RIA) cu valori normale între 60 pînă la 100 pg/ml la ora 8. La ora 20 nivelul circulant scade cu peste 50% (sub 30—50 pg/ml la ora 20) (menținerea ritmului circadian) care dispare în sindromul Cushing;

— testul de stimulare a ACTH (rezervele de ACTH) prin combinația CRH 1 µg/kg greutate i.v. + LVP 10 unități i.m. induce o creștere a ACTH plasmatic (RIA) de la 60 pg/ml pînă la 150—200 pg/ml la 30 minute de la administrare. Combinația celor doi hormoni hipotalamici are efect maxim asupra stimulării ACTH la om;

— testul de supresie cu dexamethasone (1 mg oral între orele 22—24 cu dozarea cortizolului în dimineața precedentă și a doua zi la ora 8) induce la persoanele normale o scădere a cortizolului plasmatic RIA sub 5 µg/dl, iar în sindromul Cushing nivelul cortizolului plasmatic nu scade sub 10 µg/dl;

— testul de supresie cu dexamethasone (4 mg oral administrat între orele 22—24 cu dozarea cortizolului în dimineața precedentă și a doua zi la ora 8) induce o scădere a cortizolului sub 2 µg/dl la persoanele normale și nu scade cu 50% în sindromul Cushing cu tumoare adrenală sau ACTH ectopic;

— testul de supresie cu dexamethasone (1 mg/24 ore oral) în sindromul adrenogenital induce o supresie a 17 OS urinari sub 5 mg/24 ore, după 2 zile de administrare;

— testul de stimulare cu $ACTH_{1-24}$ 1 mg i.m. cu dozarea cortizolului plasmatic (după 24 ore) și 17 OH CS urinari/24 ore după administrare induce o creștere pînă la de trei ori comparativ cu valorile bazale normale (aprecierea rezervelor de cortizol). În insuficiența corticosuprarenală primară (boala Addison) valorile bazale ale cortizolului sînt sub 7 µg/dl și 17 OH CS urinari sub 3 mg/24 ore și nu se dublează după administrarea de ACTH (reducerea rezervei cortizolice);

— dozarea aldosteronului plasmatic sub ingestie normală de sodiu 100—150 mEq/24 ore) evidențiază la persoanele normale un nivel între 5—25 ng/dl și 5—20 µg/24 ore în urină. Valori crescute ale aldosteronului apar în hiperaldosteronismul primar și secundar;

— angiotensina I RIA evidențiază valori între 1,20—1,60 ng/ml/oră la persoanele normale și valori crescute de 16 ng/ml/oră în hipertensiunea arterială cu hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină.

8.5. Examenul clinic ovarian *evidențiază de la naștere organe genitale externe feminine. În perioada pubertății (8—18 ani) se va evidenția dezvoltarea glandei mamare (B_1—B_5), dezvoltarea părului pubian (P_1—P_3), maturarea organelor genitale externe maturarea tractului genital evidențiat prin examen ginecologic, apariția primei menstre, evoluția ciclului menstrual ritmic. Între 18 și 40 ani se va evidenția menținerea ritmului menstrual, numărul de sarcini, lipsa apariției sarcinii după 2 ani de căsătorie cu viață sexuală normală, apariția menopauzei (anul ultimei menstre) între 45—55 ani. Examenul glandei mamare prin inspecție și palpare va evidenția micromastia, macromastia, sindromul premenstrual (mastodinii, mastalgii, displazie mamară zonală, chistică, nodulară). După vîrsta de 40 ani prezența unei zone displazice (nodulară, placard), de obicei unilaterală, nedureroasă*

Scanned with OKEN Scanner

ridică suspiciunea de carcinom mamar care trebuie diagnosticat înainte de apariția metastazei ganglionilor din zonele adiacente (lateromamare, preaxilare și axilare).

Examenul clinic va pune în evidență tabloul clinic de pubertate precoce, pubertate întîrziată, sindromul Turner, insuficiență ovariană a femeii adulte, menopauză, sindromul ovarului policlistic, hirsutism ovarian.

Examenul clinic va fi completat cu examenul ginecologic (tușeu rectal sau vaginal) pentru aprecierea troficității tractului genital și urmărirea curbei temperaturii bazale timp de cel puțin un ciclu menstrual (28 zile), cu aspectul bifazic (normal) sau monofazic (prin dispariția ovulației și scăderea secreției de progesteron).

Investigațiile de laborator *ale ovarului se referă atît la funcția de reglare (GnRH, LH, FSH), cît și la funcțiile hormonale ale ovarului (estradiol, progesteron), ținînd cont de ciclul menstrual (ovarian) de 28 zile:*

— nivelul seric RIA al estradiolului este de 100 pg/ml din prima zi a ciclului menstrual pînă în a șaptea zi, cînd începe să crească progresiv, atingînd un vîrf de 400 pg/ml în ziua a 13-a a ciclului (vîrful preovulatoriu), scăzînd apoi brusc în a 14-a zi a ciclului la un nivel de 150 pg/ml și apoi crescînd ușor pînă la 200 pg/ml în ziua a 21-a a ciclului, scăzînd brusc sub 100 pg/ml în ziua a 28-a a ciclului;

— nivelul seric RIA al progesteronului este sub 1 ng/ml din prima zi a ciclului pînă în ziua a 14-a (momentul ovulației), cînd începe să crească treptat atingînd nivelul maxim de 15 ng/ml în ziua a 21-a; apoi începe să scadă treptat pînă în ziua a 28-a a ciclului, cînd ajunge la un nivel de 2 ng/ml;

— nivelul seric RIA al LH este în jurul valorii de 20 mUI/ml în prima zi a ciclului, înregistrînd o creștere foarte moderată pînă în a 13-a zi (25 mUI/ml), crescînd brusc la valori între 50 și 120 UI/ml în ziua a 14-a (vîrf care induce ovulația), apoi scade brusc pînă la 30 mUI/ml, continuînd să scadă pînă la nivelul de 15 mUI/ml care se menține de-a lungul fazei luteale a ciclului cu o ușoară tendință de creștere în a 27-a — a 28-a zi a ciclului pînă la 20 mUI/ml. După menopauză LH crește în jurul valorii de 100 mUI/ml și se menține la acest nivel pînă la vîrsta de 90 ani;

— nivelul seric RIA al FSH este în jurul valorii de 10 mUI/ml în primele 3 zile ale ciclului; crește concomitent cu dezvoltarea foliculului ovarian pînă la 15 mUI/ml în ziua a 7-a; scade moderat din nou pînă la 10 mUI/ml în zilele 12—13 ale ciclului, apoi crește brusc pînă la 25—30 mUI/ml în ziua a 14-a și scade brusc, din a 15-a zi a ciclului menținîndu-se ușor sub nivelul de 10 mUI/ml de-a lungul întregii faze luteale a ciclului, cu o ușoară tendință de creștere în a 27-a — a 28-a zi. După menopauză FSH crește în jurul valorii de 140 mUI/ml și se menține la acest nivel pînă la vîrsta de 90 ani;

— nivelul seric RIA al GnRH este în jurul valorii de 20—25 pg/ml în faza foliculară a ciclului, crescînd pînă la un nivel de 55—60 pg/ml în ziua a 14-a a ciclului și apoi revenind la nivelul valorii de 20 pg/ml în faza luteală a ciclului. După menopauză GnRH crește în jurul valorii de 45 pg/ml și se menține la acest nivel pînă la vîrsta de 90 ani;

— testul de stimulare cu GnRH (200 μg i.v.) induce la femeia cu ciclu menstrual o creștere a LH de 3—4 ori la 30—60 minute comparativ cu valorile bazale și de două ori ale FSH. În insuficiența ovariană hipogonadotropă creșterea LH și FSH după stimularea cu GnRH demonstrează că leziunea este la nivelul hipotalamusului, iar lipsa creșterii LH și FSH după stimularea cu GnRH indică leziunea la nivelul hipofizei;

Scanned with OKEN Scanner

— investigațiile hormonale de rutină ale ovarului se fac prin dozarea gonadotropilor totali în urina de 24 ore în ziua a 14-a a ciclului (valori normale 20—30 u.ș. — unități șoarece —/24 ore), a estrogenilor (valori normale 20—30 μg/24 ore) și a pregnandiolului în urina de 24 ore în ziua a 21-a a ciclului (valori normale 3—5 mg/24 ore).

8.6. Examenul clinic testicular *evidențiază chiar de la naștere organe genitale externe masculine (prezența testiculelor în scrot), penis cu deschiderea orificiului uretral la nivelul glandului penian, scrot normal conformat.*

În perioada copilăriei 1—8 ani testiculele, scrotul, penisul se dezvoltă foarte lent. În această perioadă cît mai timpuriu posibil se va diagnostica criptorhidia (prezența testicului pe traiectul canalului inghinal, care nu coboară în bursa scrotală prin diverse manevre). Nu trebuie confundat testicul retractil (flotant) cu criptorhidia, care se găsește frecvent la copil în extremitatea distală a canalului inghinal și care revine ușor în bursa scrotală prin ușoara apăsare a canalului inghinal cu marginea cubitală a mîinii stîngi. Se vor menționa aspectul normal al penisului, deschiderea uretrei, existența fimozei.

În perioada pubertății (8—18 ani) examenul clinic genital va menționa prezența testiculelor în bursa scrotală, dezvoltarea testiculelor (stadiile G_1—G_5 după Tanner) prin măsurarea diametrului longitudinal în cm sau a volumului cu ajutorul orhidometrului Prader în ml, aprecierea consistenței, dezvoltarea, plicaturarea și pigmentarea scrotului, dezvoltarea penisului longitudinal și în circumferință (stadiile G_1—G_5), dezvoltarea părului pubian (stadiile P_1—P_6 după Tanner).

Examenul clinic general și anamnestic va consemna existența aspectului somatic eunucoid, dezvoltarea părului corporal și la nivelul feței, îngroșarea și maturarea vocii, dezvoltarea musculaturii, sexualizarea psihică (erotizarea), prezența erecțiilor nocturne, iar după căsătorie, fertilitatea, dificultăți în realizarea actului sexual (tulburări ale erecției și ejaculării).

Investigațiile de laborator *se vor referi la funcțiile testiculare (spermatogeneza și hormonogeneza) sau la reglarea funcțiilor testiculare (dozarea GnRH, LH, FSH, testele de stimulare și supresie gonadotropă).*

— spermograma prelevată prin masturbare sau act sexual întrerupt (după 4 zile de repaus sexual) consemnează la bărbatul fertil un volum al ejaculatului de 2—5 ml, un număr de spermatozoizi de 60—120 milioane/ml, motilitatea și formele normale peste 70%. Anormal se pot evidenția azoospermie, oligospermie (spermatozoizi sub 30 milioane/ml), astenospermie (motilitatea spermatozoizilor sub 50%), necrospermie (lipsa motilității spermatozoizilor);

— nivelul seric RIA al testosteronului este în timpul pubertății normale de 1—2 ng/ml în G_1, 2—3 ng/ml în G_2, 5—6 ng/ml în G_3, 11—12 ng/ml în G_4 și 12—13 ng/ml în G_5. La bărbatul adult, din decada a treia și a patra de vîrstă nivelul testosteronului este în medie de 7—10 ng/ml, iar la bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea și a opta scade la 1,5—2,5 ng/ml.

— nivelul seric RIA al LH în timpul pubertății normale este de 4—5 mUI/ml în G_1, de 8—9 mUI/ml în G_2 și G_3, de 13—15 mUI în G_4 și de 20—25 mUI în G_5. La bărbatul adult, din decada a treia și a patra nivelul LH este de 20—22 mUI/ml, iar la bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea și a opta crește moderat pînă la 27—30 mUI/ml;

— nivelul seric RIA al FSH în timpul pubertății normale este de pînă la 1 mUI/ml în G_1 și G_2, 2—3 mUI/ml în G_3, 9—10 mUI/ml în G_4 și 11—14 mUI/ml în G_5. La bărbatul adult, din decada a treia și a patra nivelul FSH este de 7—9 mUI/ml, iar la bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea și a opta crește moderat pînă la 14—18 mUI/ml;

Scanned with OKEN Scanner

— nivelul seric al GnRH este în timpul pubertății normale de 18—20 pg/ml în G_1 și G_2, 23—25 pg/ml în G_3 și G_4, 30—35 pg/ml în G_5. La bărbatul adult, din decada a treia și a patra nivelul GnRH este de 25—30 pg/ml, iar la bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea și a opta scade la nivelul de 12—14 pg/ml;

— testul de stimulare cu GnRH (200 μg i.v.) induce la bărbatul normal, din decada a patra o creștere a LH de la 20 mUI/ml la 62 mUI/ml la 30 minute cu menținerea nivelului de 40 mUI/ml pînă la 180 minute, iar la bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea stimularea cu aceeași doză de GnRH induce o creștere a LH de la 23 mUI/ml la 60 mUI/ml la 30 minute, cu menținerea nivelului de 25—30 mUI/ml pînă la 180 minute, cu un răspuns mai lent;

— testul de stimulare cu GnRH (200 μg i.v.) induce la bărbatul din decada a patra o creștere a FSH de la 8 mUI/ml la 15—20 mUI/ml la 30—60 minute cu scăderea sub nivelul bazal după 120 minute. La bărbatul vîrstnic, din decada a șaptea creșterea FSH după stimularea cu GnRH este mai lentă și la un nivel mai scăzut;

— dozarea gonadotropilor din urină de 24 ore prin metodă biologică (creșterea în greutate a corpului uterin la șoricioaica prepubertară) evidențiază valori sub 5 u.ș. pînă la 8 ani, valori între 10—25 u.ș. în stadiul G_5 și la bărbatul adult.

8.7. Examenul clinic al pancreasului endocrin *se referă la simptomele și semnele obezității în diabetul zaharat, sindromul hipoglicemic și sindromul hipoponderal (insuficiența enteroinsulară).*

● *În cazul pacientului obez de la inspecție se vor menționa excesul ponderal în kg față de masa medie normală, topografia adipozității, fața rotundă, șorț abdominal, prezența varicelor, edemelor și tulburărilor trofice ale tegumentului la nivelul membrelor inferioare. Se vor menționa debutul obezității (obezitatea hiperplazică cu debut pînă la 18—20 ani, obezitatea hipertrofică cu debut după 20 ani), caracterul foamei, preferințele și obiceiurile alimentare (foame de stres, preferință pentru pîine, cartofi, prăjituri, prînzul unic etc.).*

● *Sindromul hiperinsulinic se manifestă prin dezvoltarea excesivă a țesutului adipos, prin foame accentuată, stări hipoglicemice, întîrzierea apariției sațietății în timpul ingestiei alimentare. Prezența diabetului zaharat noninsulinodependent — prin foame imperioasă, sete permanentă, poliurie diurnă și nocturnă. Se va menționa sindromul hipercortizolic (obezitate cu topografie predominant faciotronculară, facies pletoric, striuri active pe abdomen, șolduri, hipertensiune arterială). Se vor menționa de asemenea dereglarea ritmului menstrual, tulburările de dinamică sexuală la bărbat, scăderea sau lipsa erotizării, macrosomia fetală (prezența hiperglicemiei în timpul sarcinii), precum și prezența hipotiroidiei (astenie, scăderea puterii de muncă fizică și intelectuală și a inițiativei, somnolență, toleranță scăzută la frig, constipație).*

În cazul pacientului cu diabet zaharat insulinodependent (cetoacidozic) nediagnosticat se vor menționa scăderea ponderală accentuată (10—20 kg) într-un timp scurt (3, 6, 12 luni) cu diminuarea țesutului adipos și a masei musculare, polidipsie și poliurie permanentă (ziua și noaptea), expir cu miros de acetonă în absența postului prelungit, astenie. Confirmarea suspiciunii de diabet zaharat insulinodependent apare după dozarea glicemiei (valori bazale peste 300 mg/dl). Stările de stres (febră, traume psihice, traumatisme, arsuri etc.) pot precipita apariția comei diabetice. În timpul stărilor de stres hipersecreția de cortizol, GH, catecolamine, în absența sau insuficiența secreției de insulină induc lipoliză masivă, cetoacidoză, hipergluconeogeneză, cu accentuarea hiperglicemiei, deshidratare, hiperosmolaritate, comă și colaps.

Scanned with OKEN Scanner

● *Sindromul hipoglicemic (prin insulinom, insuficiență corticosuprarenală, insuficiență pituitară, supradozarea insulinei în tratamentul diabetului zaharat) se manifestă prin somnolență, vertij, transpirații, frison, lipotimii, uneori convulsii și comă.*

În cazurile de hipotrofie ponderală accentuată pînă la stare precașectică, cu reducerea țesutului adipos și muscular, se vor menționa anorexia, scăderea toleranței alimentare sau uneori foamea accentuată cu ingestie normală sau crescută de alimente. Creșterea ponderală pe seama țesutului adipos nu apare chiar în cazul supraalimentării pacientului.

Investigațiile de laborator *ale funcțiilor pancreasului endocrin sînt orientate spre:*

— dozarea glicemiei de bază la ora 7 după postul de peste noapte. Valorile normale ale glicemiei dozată prin metoda cu fericianidă (Hoffman) este de 90±1 mg/dl cu limite între 81 și 95 mg/dl;

— dozarea insulinemiei prin metoda RIA evidențiază la persoanele normoponderale fără diabet zaharat un nivel de 9±1 μU/ml. Nivelul bazal al insulinemiei crește de 3—4 ori față de normal în obezitate și scade pînă la valori nedozabile în IDDM;

— după recomandările OMS (1980) testul OGTT se face cu 75 g la adult și 1,75 g/kg/corp greutate ideală la copil. Se consideră că o persoană are diabet zaharat cînd valoarea bazală a glicemiei depășește 140 mg/dl, sau la 2 ore, depășește nivelul de 200 mg/dl.

8.8. Examenul clinic paratiroidian *se referă la prezentarea tabloului clinic al hipoparatiroidismului (tetania paratireoprivă, tetania cronică idiopatică, spasmofilia) și hiperparatiroidismul (sindromul hipercalcemic).*

● *În cazul tetaniei paratireoprive și al tetaniei idiopatice va fi descrisă criza de tetanie manifestată prin anxietate, palpitații, parestezii la nivelul feței și extremităților care devin din ce în ce mai intense, crampe musculare, apoi spasm maseter cu imposibilitatea de deschidere a gurii, spasm carpal și pedal, uneori stridor laringian, bronhospasm cu dispnee care favorizează alcaloza. Contractura din criza de tetanie este simetrică, conștiența pacientului este păstrată. Rar pot apărea convulsii, în special, la copii. Contractura de tetanie hipocalcemică poate dura 15—30 minute și cedează la administrarea lentă de calciu gluconic 10% i.v. (20—30 ml). Durerile musculare persistă cîteva ore după încetarea crizei.*

Criza de tetanie poate fi indusă prin hiperpnee provocată. Între crizele de tetanie se pot evidenția iritabilitate, depresie, spasmofilie manifestată prin creșterea excitabilității neuromusculare (prezența semnului Chvostek și Trousseau, hiperreflectivitate osteotendinoasă), vise terifiante. Dinții prezintă numeroase carii, există o dezvoltare defectuoasă a emailului, iar la copii se evidențiază întîrziere în erupția dentară, hipoplazie dentară, numeroase carii. Apariția cataractei este o manifestare importantă a hipoparatiroidismului.

● *În hiperparatiroidism se vor menționa astenie musculară, cefalee severă, anorexie, greață, vărsătură, constipație, prurit prin depozitarea cutanată a fosfatului de calciu, hipertensiune arterială prin leziuni renale, deformări și dureri osoase generalizate, mai accentuate la nivelul degetelor, fracturi frecvente după traumatisme minore.*

Investigațiile de laborator *utilizate în confirmarea diagnosticului clinic al unei boli paratiroidiene:*

— calcemia normală (9—11 mg/dl sau 4,5—5,5 mEq/l) este scăzută în tetanie și crescută în hiperparatiroidism;

Scanned with OKEN Scanner

— calcemia ionică normală (4—5 mg/dl sau 2—2,5 mEq/l) este scăzută în hipoparatiroidism;

— fosforemia normală (2,5—4,5 mg/dl) este crescută în hipoparatiroidism și scăzută în hiperparatiroidism;

— calciuria are următoarele valori normale pe 24 ore: 3 mg/kg corp, greutate ideală la bărbat și 4 mg/kg corp greutate ideală la femeie; este crescută în hiperparatiroidism și scăzută în hipoparatiroidism;

— fosfaturia normală este de 1000 mg/24 ore; este crescută în hiperparatiroidism și scăzută în hipoparatiroidism;

— magnezemia normală variază între 1,5—2,5 mEq/l; scăderea sub limita inferioară induce tetania hipomagnezemică.

— nivelul hormonului paratiroidian (PTH) seric RIA prezintă valori medii normale de 2,7 mUI/ml; este foarte crescut în hiperparatiroidism și insuficiența renală cronică cu uremie depășită și nedozabil în tetania paratireoprivă. Poate prezenta valori normale sau moderat crescute în tetania idiopatică (lipsă de receptivitate);

— eliminarea urinară normală de AMPc este 5 μmoli/g creatinină; este crescută în hiperparatiroidism;

— fosfataza alcalină normală este între 2—4,5 unități (Bodanski) la adult și 3—13 unități la copil; este mult crescută în hiperparatiroidism.

— nivelul calcitoninei (CT) serice RIA, la persoane normale este 50 pg/ml. În carcinomul medular tiroidian calcitonina serică crește peste 200 pg/ml la 2—5 minute după administrarea de pentagastrin (0,5 μg/kg corp i.v. în 10—15 secunde);

— EMG evidențiază în hipoparatiroidism descărcări de unde (dublete, triplete, multiplete repetitive).

— radiografia osoasă evidențiază în hiperparatiroidism un proces de intensă osteoliză, cu subțierea tăbliei osoase, numeroase geode, dispariția laminei dura la nivelul arcadelor dentare, iar la nivel renal bazinetele apar opacifiate prin calcinoză masivă;

— ECG în hiperparatiroidism evidențiază o scurtare a segmentului S—T, reducerea intervalului Q—T, bradicardie, bloc de gr. I.

8.9. Examenul clinic al medulosuprarenalei *se referă la prezentarea tabloului clinic al feocromocitomului și sindromului hipercatecolaminic funcțional.*

● *Semne și simptome atribuite hipersecreției de catecolamine: hipertensiune arterială paroxistică sau permanentă, hipotensiune posturală, transpirații, criză de paliditate sau congestie, palpitații, tahicardie, cefalee, anorexie, scădere în greutate, tremurături, labilitate emotivă, anxietate, constipație, poliurie 1—2 litri după criză.*

● *În sindromul hipercatecolaminic funcțional, pe lîngă simptomatologia menționată mai sus, care poate fi mai atenuată, mai apar starea hipoglicemică, spasmofilia pînă la criză de tetanie, sindromul premenstrual, hipotiroidia, insomnia, visele terifiante, iar catecolaminele sînt moderat crescute comparativ cu feocromocitomul și numai în timpul crizei.*

Investigațiile de laborator *utilizate în confirmarea diagnosticului de feocromocitom:*

— adrenalina (epinefrina) urinară cu valori normale între 10—70 μg/24 ore iar în plasmă 0,05 μg/l;

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

— noradrenalina (norepinefrina) urinară cu valori normale între 0—20 μg/24 ore, iar în plasmă 0,2 μg/l;

— acidul vanilmandelic urinar cu valori normale între 1,8—9 mg/24 ore;

— catecolaminele totale plasmatice (valori normale < 1 μg/l);

— scintigrafia adrenală cu ^{131}I-19-colesterol vizualizează tumoarea medulosuprarenală (feocromocitomul);

— testul la fentolamină (regitină) 1 mg i.v. induce în feocromocitom o scădere a tensiunii arteriale sistolice după 4 minute cu cel puțin 35/25 mmHg, care poate persista 2—3 ore;

— testul la tiramină (0,5 mg pînă la 2 mg i.v.) induce în feocromocitom o creștere a tensiunii arteriale sistolice după 45—60 secunde, între 20 și 80 mmHg.

9. După stabilirea diagnosticului clinic, confirmat prin investigațiile de laborator, trebuie recomandat tratamentul specific (hormonal) sau nespecific (nehormonal). La prescrierea tratamentului se vor folosi medicamentele hormonale sau nehormonale cele mai eficace cu denumirea exactă și specificarea dozei zilnice și a ritmului de administrare a dozelor fracționate.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ANGELESCU, C.; SIGARTEU-PETRINA, L.:
— „*Nicolae C. Paulescu*", Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1982.

ARSENI, C.; CARP, N.:
— „*Anatomia patologică a tumorilor sistemului nervos*", Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1978.

ARSENI, C.; MARETSIS, M.:
— „*Endocrinoneurochirurgie*", Editura Medicală, Bucureşti, 1981.

BAYLEY, J. D.:
— „*Paediatric Endocrinology*", W. B. Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, 1982.

BARBU, R.:
— *Explorări funcţionale* (cap. „*Explorarea glandelor endocrine*" — COCULESCU M.) Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979.

BEARDWELL, C.; ROBERTSON, G. L.:
— „*Clinical Endocrinology*", Butter Worth, London, Boston, 1981.

BENSON, C. R.:
— „*Curent obstetric and gynecologic diagnesis end treatment*", Lanje Medical Publications Los Atlas, California, 1980.

BENTLEY, P. J.:
— „*Endocrine pharmacology*", Cambridge University Press, 1980.

BLOODWORTH, Jr. J. M. B.:
— „*Endocrine pathology generale and surgical*", Williams-Wilkins, 1983.

BONDY, PH. K.; ROSENBERG, L. E.:
— „*Metabolism control and disease*", Ed. W. B. Saunders, 1980.

BROOK, C. C. D.:
— „*Clinical paediatric endocrinology*", Blackwell scientific publications, 1981.

BROWN, GR. M.; KOSLOW, ST. H.; REICHLIN, S.:
— „*Neuroendocrinology and psichiatric disorder*", Raven Press, 1984.

CHOPRA, I. J.:
— „*Triiodothyronine in health and disease*", Spring Verlag, Berlin, 1981.

CLAYTON, R. N.:
— „*Receptor in health and disease*", W. B. Saunders Company Ltd. London, Philadelphia, 1983.

COHEN, M. P.; FOA, P. P.:
— „*Special topics in endocrinology and metabolism*", Alan R. Liss Inc., New York, 1981.

DANOWSKI, T. S.:
— „*Outline of endocrine gland syndromes*", The Williams and Wilkins, Baltimore, 1976.

DE GROOT, L. J.:
— „*Endocrinology*", Grune and Stratton, New York, 1979.
DE GROOT, L. J.; STANBURRY, J B.:
— „*The thyroid and its diseases*", Ed. J. Wiley and Sons, 1975.
DAUGHADAY, W. H.:
— „*Endocrinc control of growth*", Elsevier, New York, 1981.
EŞANU, C.:
— „*Pituitary function in 20 cases of prolactinoma in females*", Endocrinology, 1983.
FELIG, P.; BAXTER, J. D.; BROADUS, A. E.; FROHMAN, L. A.:
— „*Endocrinology and metabolism*", McGraw-Hill book Company, New York, 1981.
GRIGORESCU, A.:
— „*Receptorul endocrin*", Editura Academiei R. S. România, 1983.
HAULICA, I.; BRANIŞTEANU, D.; PETRESCU, GH.:
— „*Hormonii locali*", Editura Junimea, Iaşi, 1983.
IONESCU, B.; DUMITRACHE, C.:
— „*Semiologia bolilor endocrine*", Editura Medicală, Bucureşti, 1983.
IONESCU, B.; DUMITRACHE, C.; PLEŞEA, E.:
— „*Ovarul polichistic virilizant*", Editura Medicală, Bucureşti, 1984.
IONESCU, B.; DUMITRACHE, C.; MAXIMILIAN, C.:
— „*Patologia sexualizării*", Editura Medicală, Bucureşti, 1980.
ISMAIL, A. A. A.:
— „*Biochemical investigation in endocrinology*", Academic Press, 1981.
ISPAS, I.; ROXIN, T.:
— „*Radiologia în bolile endocrine*", Editura Medicală, Bucureşti, 1959.
JOB, J. C.; PIERSON, M.:
— „*Endocrinologie pediatrique et croissance*", Flammarion Medecine — Sciances, 1981.
JOHNSTON, D. G.; ALBERTI, M. M.:
— „*Clinics in endocrinology and metabolism*", W. B. Saunders, 1982, New Aspects of diabetes, vol. 11, No. 2.
KOIEGER, D. T.; BARDIN, C. W.:
— „*Current therapy in endocrinology 1983—1984*", The C. V. Mosby Company, 1984.
KOSENMAN, S. G.:
— „*Endocrine disease*", Hanghton Mifflin Profesional Publishers, 1980.
MARTIN, C.:
— „*Textbook of endocrine physiology*", Oxford Universitary Press. 1978.
MAZZAFERRI, E. L.;
— „*Endocrinology*", Medical Examination Publishing Co, 1983.
MILCU, I. şi colab.:
— „*Glanda pineală ca organ metabolic*", Editura Academiei R. S. România, Bucureşti, 1979.
MILCU, S. M. şi colab.:
— „*Endocrinopatiile genetice*", Editura Academei R. S. România, 1968.
PARHON-ŞTEFĂNESCU, C.:
— „*Constantin I. Parhon*", Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşi, 1982.
PITIŞ, MARCELA
— „*Endocrinologia clinică*", (sub redacţia S. M. Milcu), Editura Medicală. Bucureşti, 1967.

Scanned with OKEN Scanner

PITIȘ, MARCELA:
— *Bolile glandelor endocrine în „Terapeutica medicală“*, (sub redacția R. Păun), vol. III, Editura Medicală, București, 1982.
POPA, GR. T.; FIELDING, U.:
— *„The vascular link between the pituitary and the hypothalamus“*, Lancet, 1930.
POPOVICI, L.; HAULICĂ I.:
— *„Patologia sistemului nervos vegetativ“*, Editura Medicală, București, 1982.
SCANLON, M. F.:
— *„Neuroendocrinology“*, W. B. Scaunders Company — LTD London, Philadelphia, 1983.
SKYLER, J. S.; CAHILL, G. F.:
— *„Symposium on diabetes mellitus“*, American J. Med., 1981.
SODEMAN, W. A.; SODEMAN, T. M.:
— *„Pathologic physiology“*, W. B. Saunders, 1983.
SPEROFF, L.; GLASS, H. R.; KASE, G. N.:
— *„Clinical gynecologic endocrinology and infertility“*, The Williams and Wilkins Company — Baltimore, 1982.
STANBURY, J. B.:
— *„Endemic goiter and endemic cretinism“*, John Wiley and Sons Inc, New York, 1980.
STOENESCU, D.; TANEVA, R.:
— *„Nodulul tiroidian hiperfuncțional“*, Editura Medicală, București, 1983.
STOICA, T.; COCULESCU, M.:
— *„Pubertatea normală și patologică“*, Editura Medicală, București, 1982.
VOLPE, R.:
— *„Endocrinology“*, volumul 8 din „Clinical Medicine“ sub redacția J. A. Spittell — JR., Harper Row Publishers — Philadelphia, 1983.
VOLPE, R.:
— *Auto-immunity in the endocrine system“*, Springer Verlag, Berlin, 1981.
WILLIAMS, R.-H.:
— *„Textbook of endocrinology“*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.

Scanned with OKEN Scanner

Coli de tipar: 30,5. Planșe: 8
Format: 16/70 × 100.
Bun de tipar: 6 decembrie 1985
Ediția: 1985. Nr. de plan: 9 575

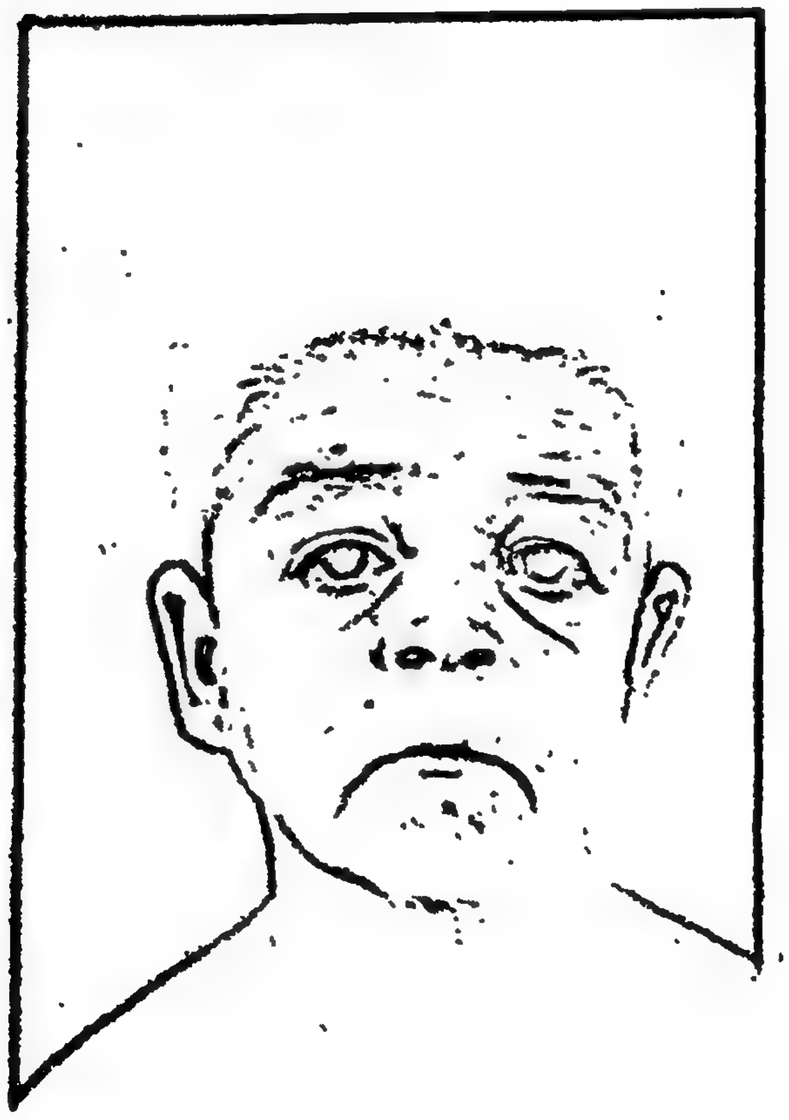
ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ
B-dul Lenin Nr. 146
Municipiul Cluj-Napoca
Republica Socialistă România
Comanda Nr. 368

Scanned with OKEN Scanner

A

B

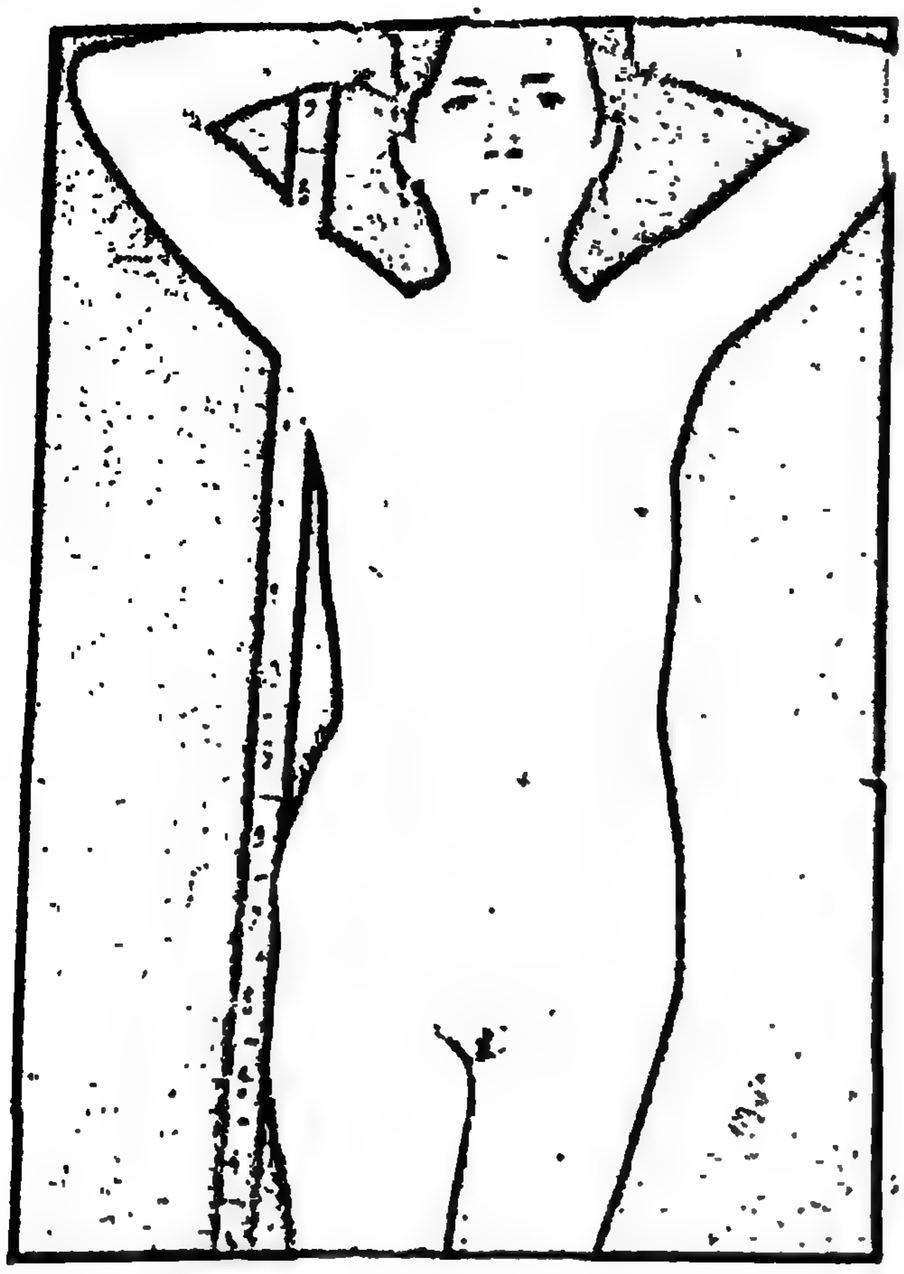
C

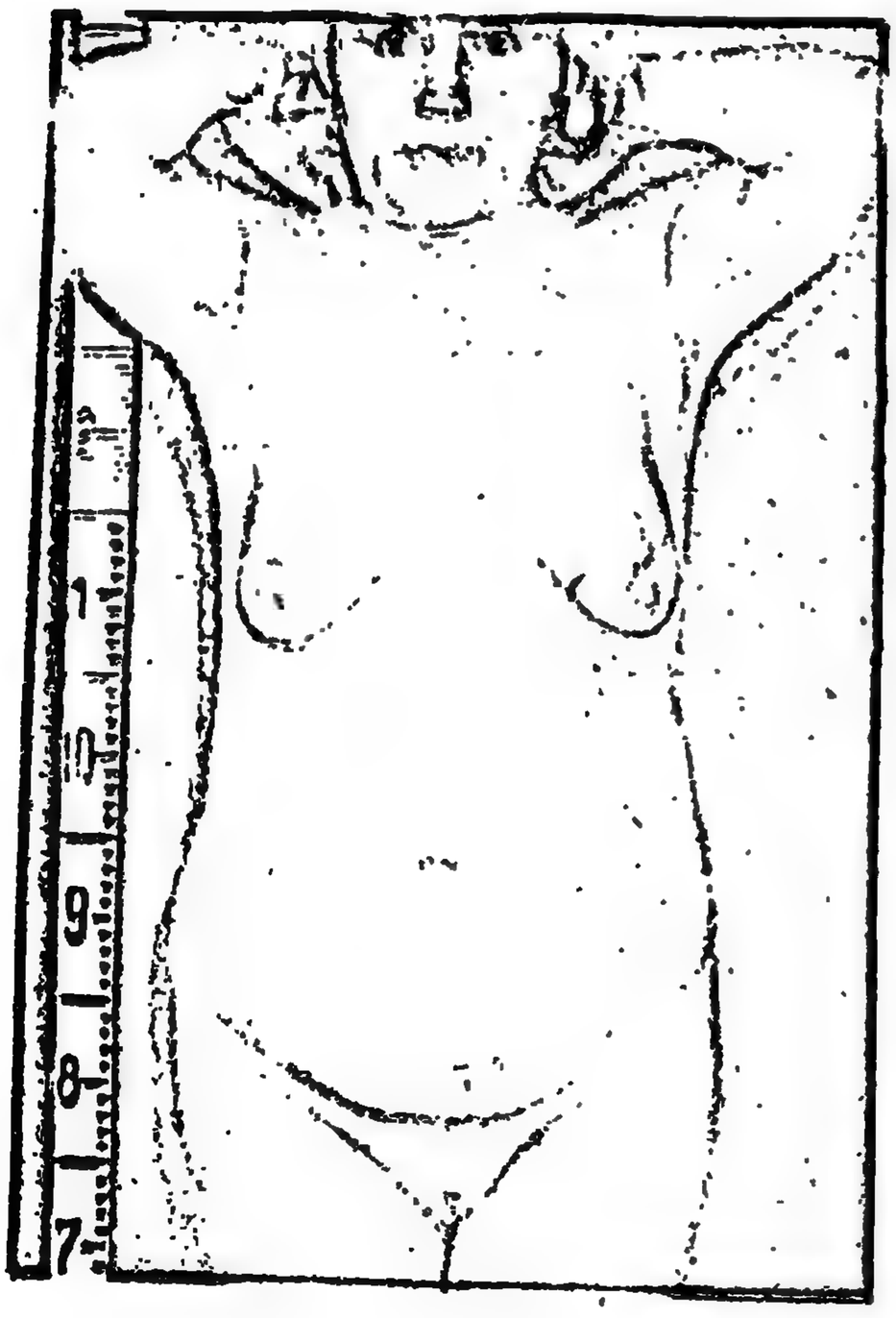


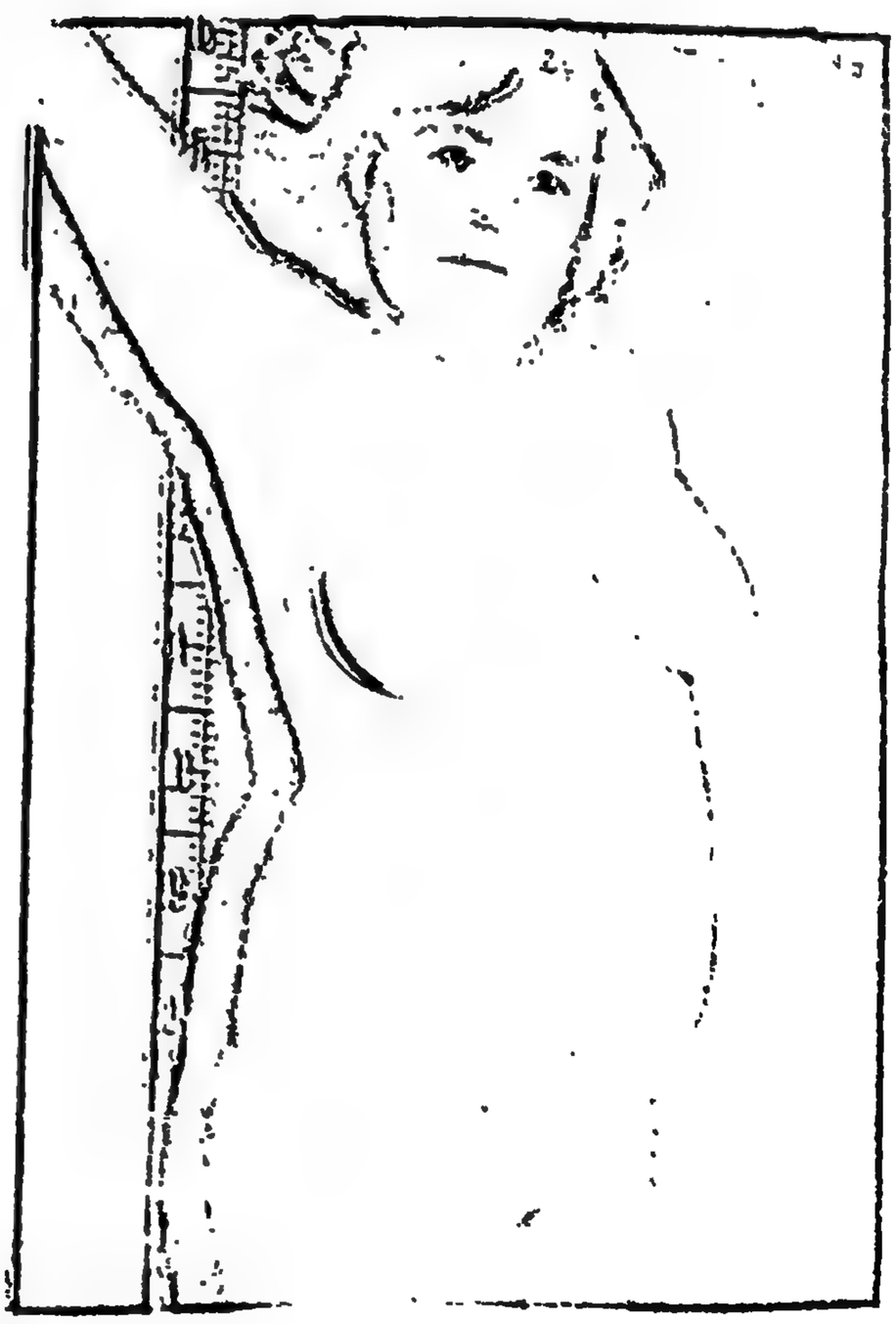
D

A — Acromegalie; *B* — exoftalmie bilaterală cu chemozis.
C şi *D* — cretinism endemic

Scanned with OKEN Scanner





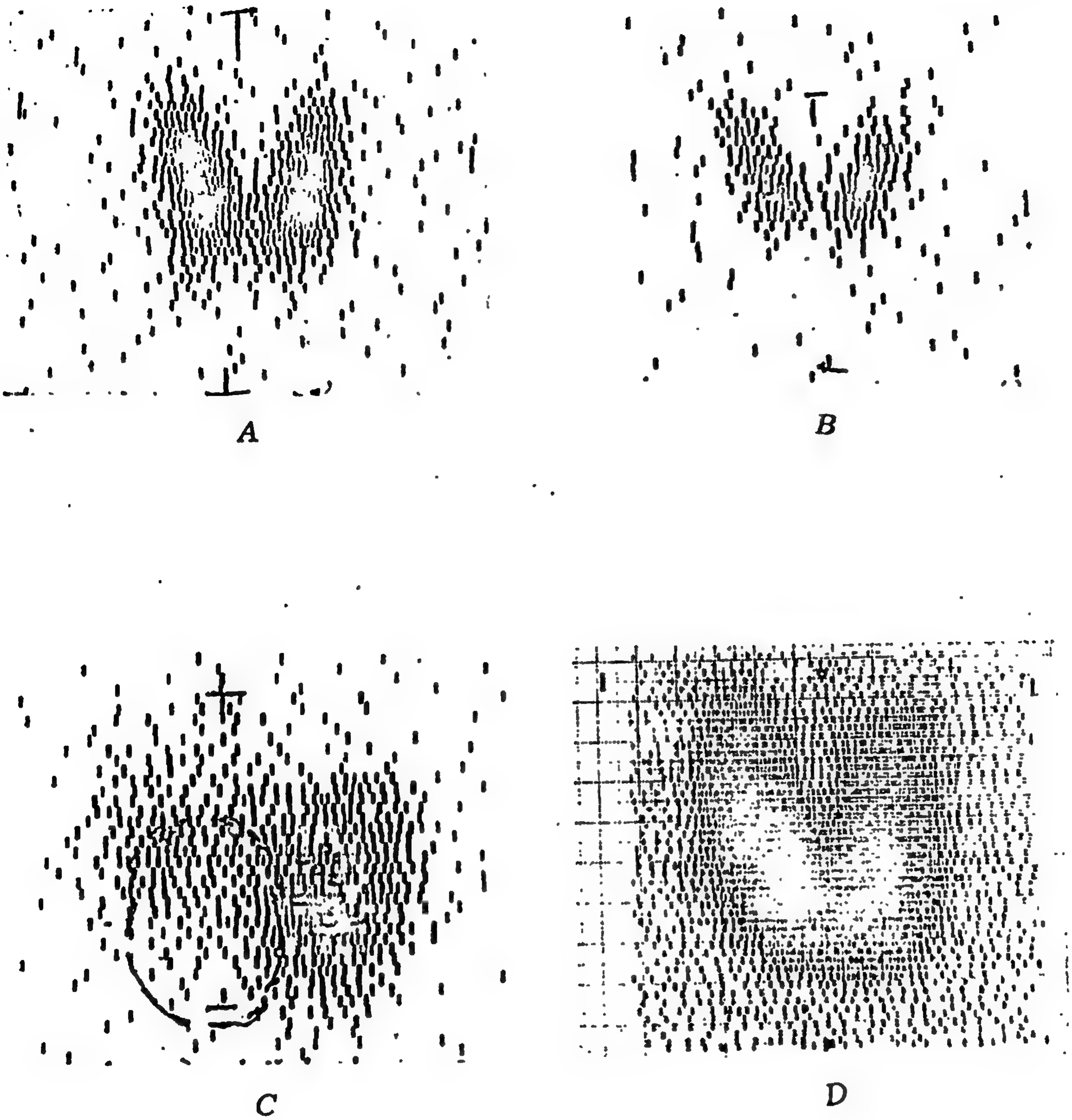


B

Insuficiență pituitară post-partum:

A — pacientă hipoponderală (se observă lipsa părului pubien și axilar) (37 de ani); *B* — paciente hiperponderale.

Scanned with OKEN Scanner



A

B

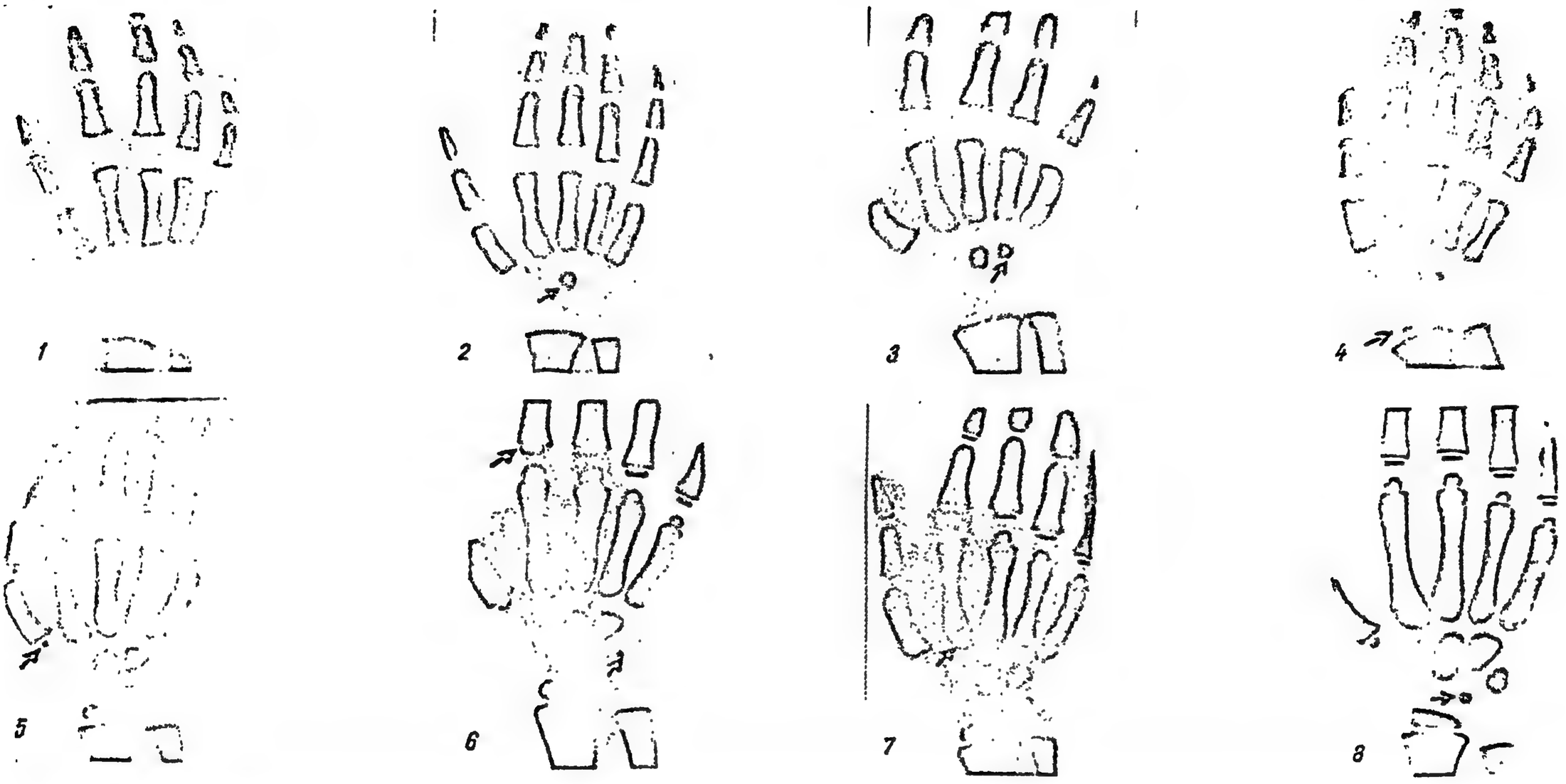
C

D

Scintigrame tiroidiene:

A — scintigramă normală la ♀ (34 de ani) cu RIC de 14% la 2 ore și 27% la 24 ore; *B* — scintigramă la ♀ (45 de ani) cu insuficiență pituitară idiopatică (tiroidă de dimensiuni mici, fixare neomogenă); *C* — scintigramă la ♀ (35 de ani) cu un nodul mare necaptant (rece) situat la nivelul lobului drept; *D* — scintigramă cu ^{131}I la ♀ (35 de ani) cu boala Graves — ariile lobare sînt mărite cu RIC de 56% la 2 ore și 80% la 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner



Radiografii ale mîinii cu vîrsta osoasă normală corelată cu vîrsta cronologică, de la naștere pînă la 22 de ani (după dr. Iuliu Ispas):

1 — sub 3 luni nu a apărut nici un nucleu de osificare la nivelul corpului, metacarpului, falangelor; *2* — după 3 luni - apariția nucleului de osificare al osului mare *(capitatum); 3* — 4—5 luni - apariția nucleului de osificare al osului cu cîrlig *(hamatum); 4* — 1 an - apariția nucleului de osificare al epifizei distale a radiusului; *5* — 1 an și 6 luni - apariția nucleului de osificare al epifizei proximale a primului metacarpian; *6* — 2 ani - apariția nucleilor de osificare ai epifizelor falangelor; iar la 2 ani și 2 luni - apariția nucleului de osificare al piramidalului *(triquetrum); 7* — 3 ani - apariția nucleului de osificare al celui de-al doilea metacarpian; *8* — 3 ani și 6 luni - apariția nucleului de osificare al semilunarului *(lunatum).*

Scanned with OKEN Scanner

9

10

11

12

13

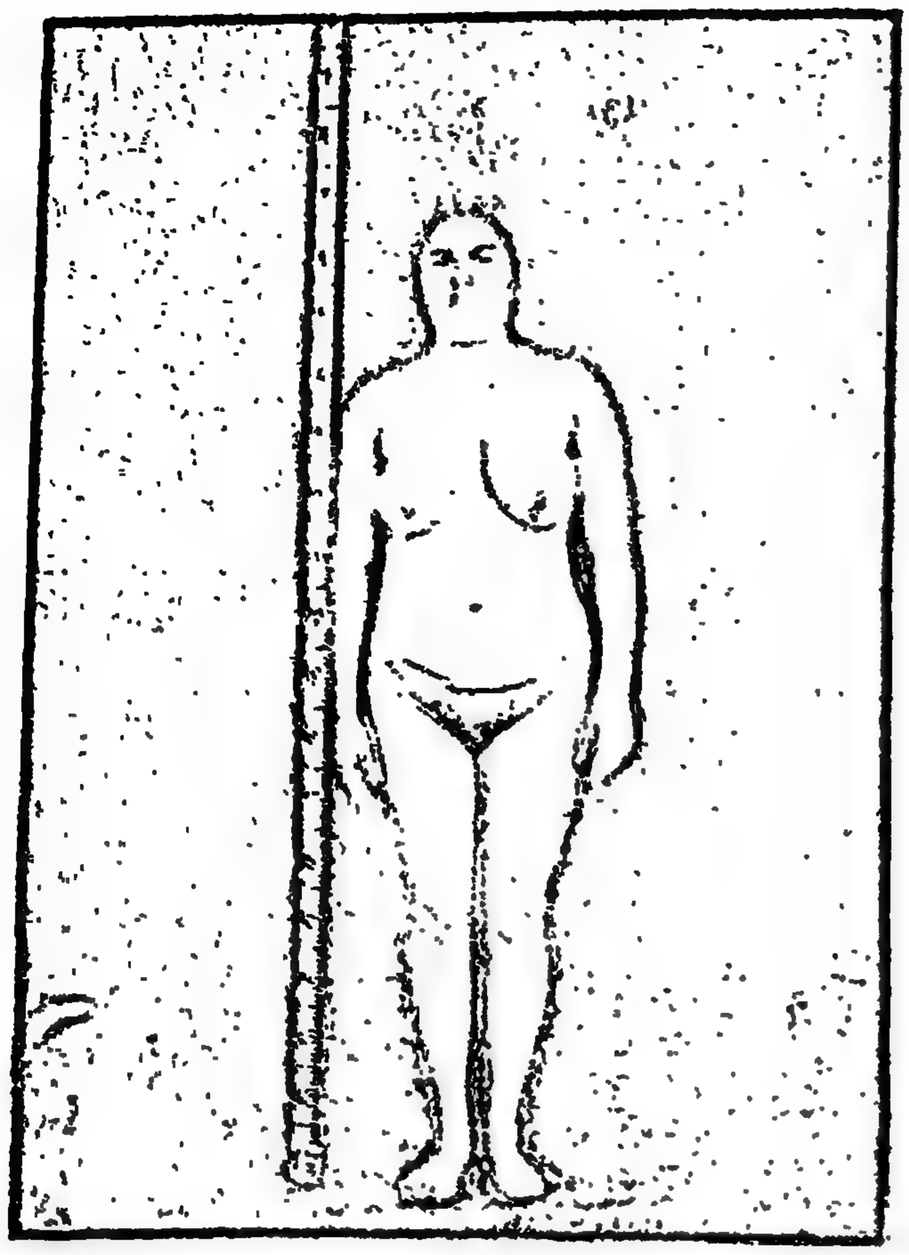
14

15

16

9 — 4 ani - apariția nucleului de osificare al scafoidului; *10* — 4 ani și 6 luni - apariția nucleului de osificare al trapezului *(1)* și trapezoidului *(2)*; *11* — 5 ani și 6 luni - apariția nucleului de osificare al epifizei distale a ulnei; *12* — 8 ani la fată și 10 ani la băiat - apariția nucleului de osificare al pisiformului; *13* — 14 ani - reducerea în dimensiuni a cartilajului de creștere al primului metacarpian; *14* — 16 ani - închiderea cartilajului de creștere al primului metacarpian; *15* — 17 ani - reducerea dimensiunilor cartilajelor de creștere ale radiusului și ulnei; *16* — 20—22 de ani - închiderea cartilajelor de creștere ale radiusului și ulnei.

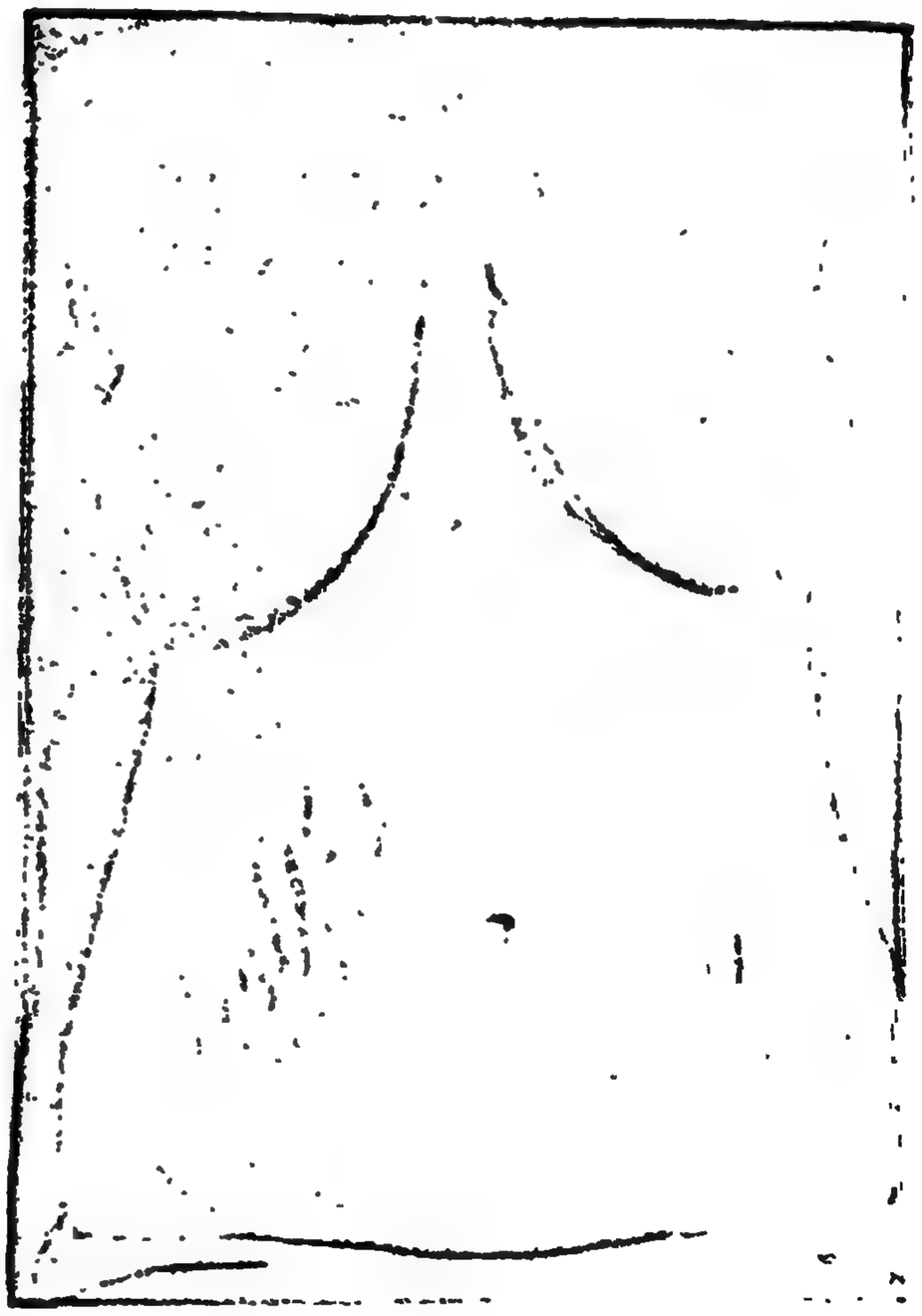
Scanned with OKEN Scanner



A

B

C

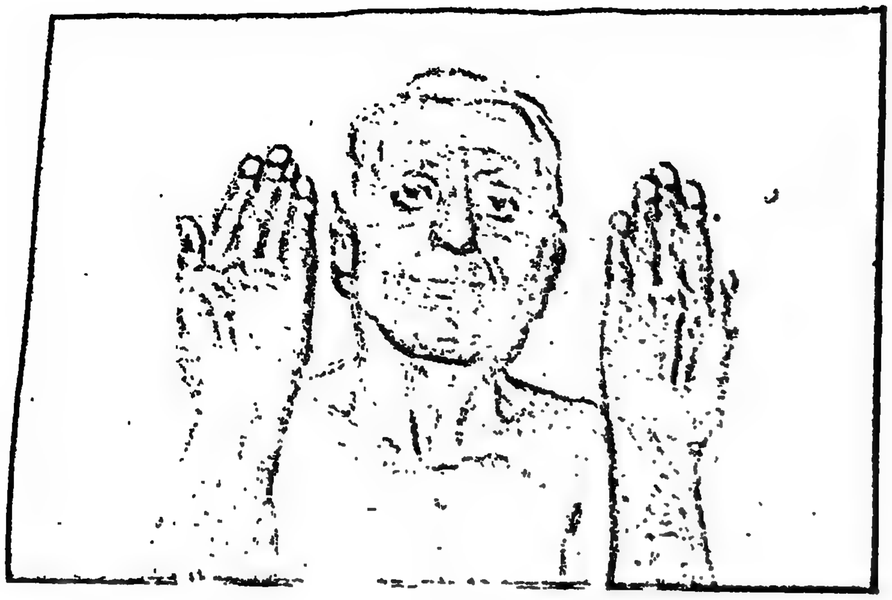


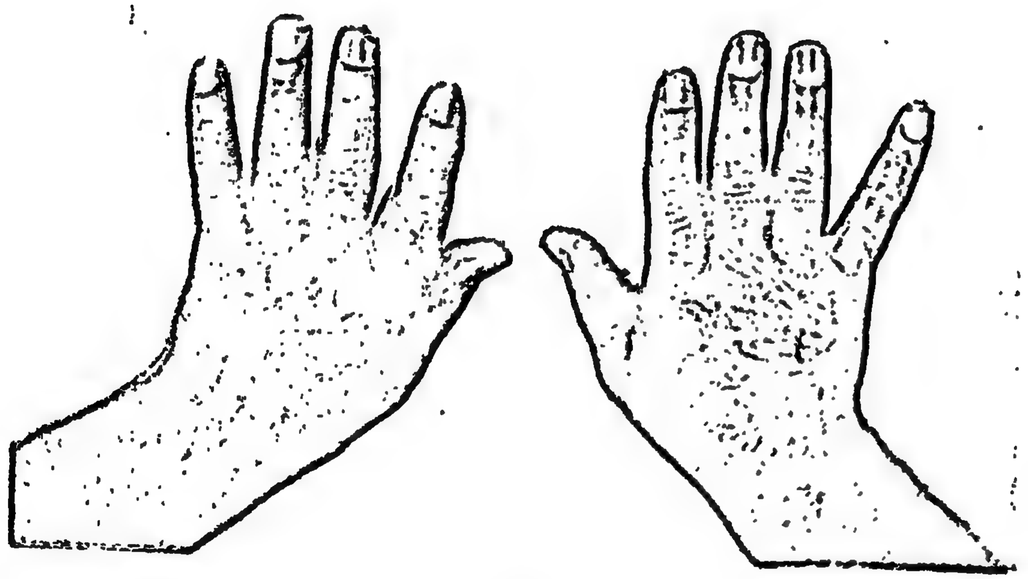
D

Sindromul Cushing:

A — aspect constituțional; *B* — facies rotund vultos; *C* — facies profil; gît îngroșat, depunere adipoasă interscapulară; *D* — aspectul vergeturilor pe flancuri.

Scanned with OKEN Scanner



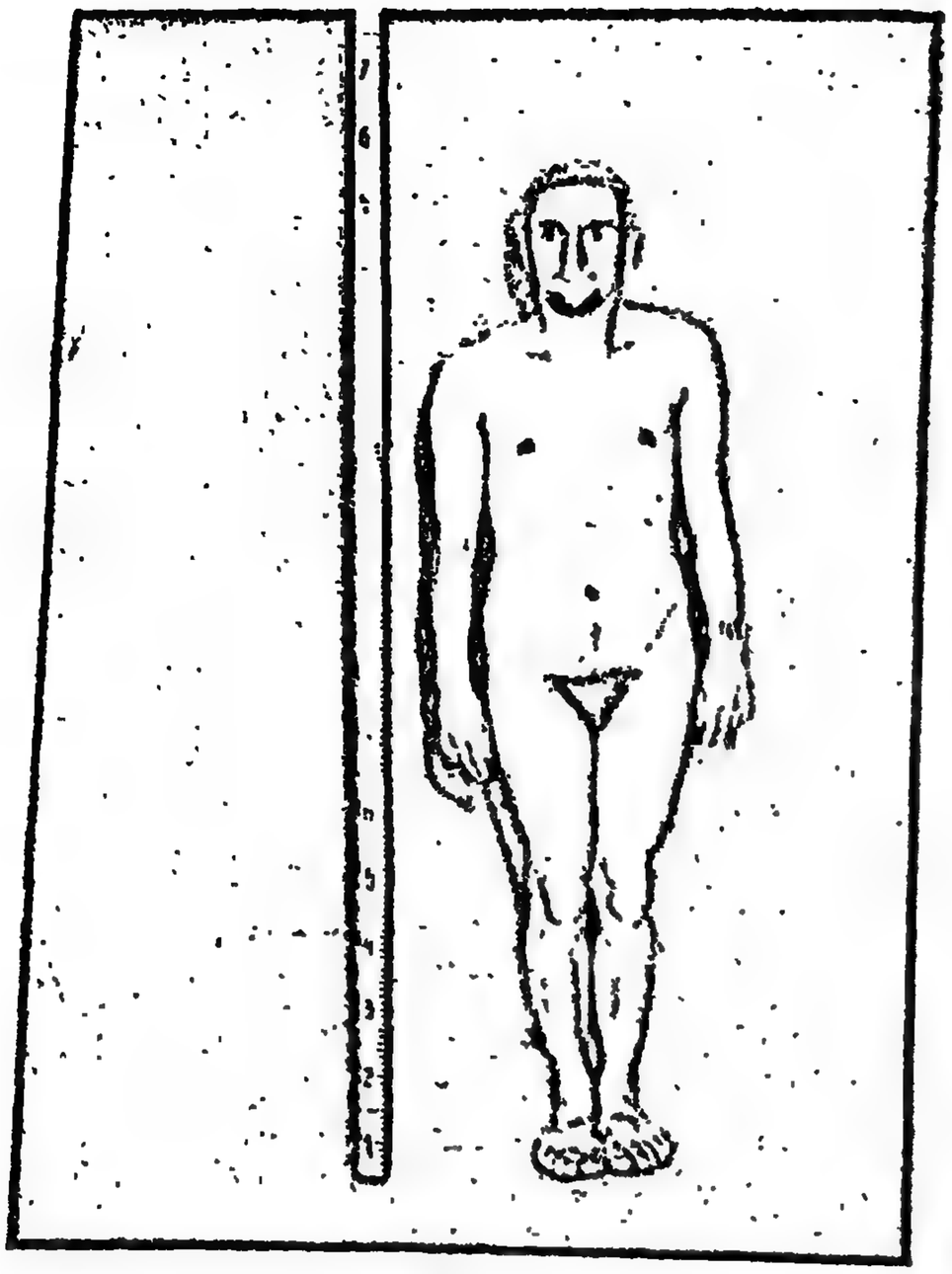


B

C

Boala Addison:
A — pigmentația tegumentelor: față, interlinii palmare; *B* — pete pigmentare stropite la nivelul mîinilor; *C* — pete pigmentare la nivelul mucoasei bucale.

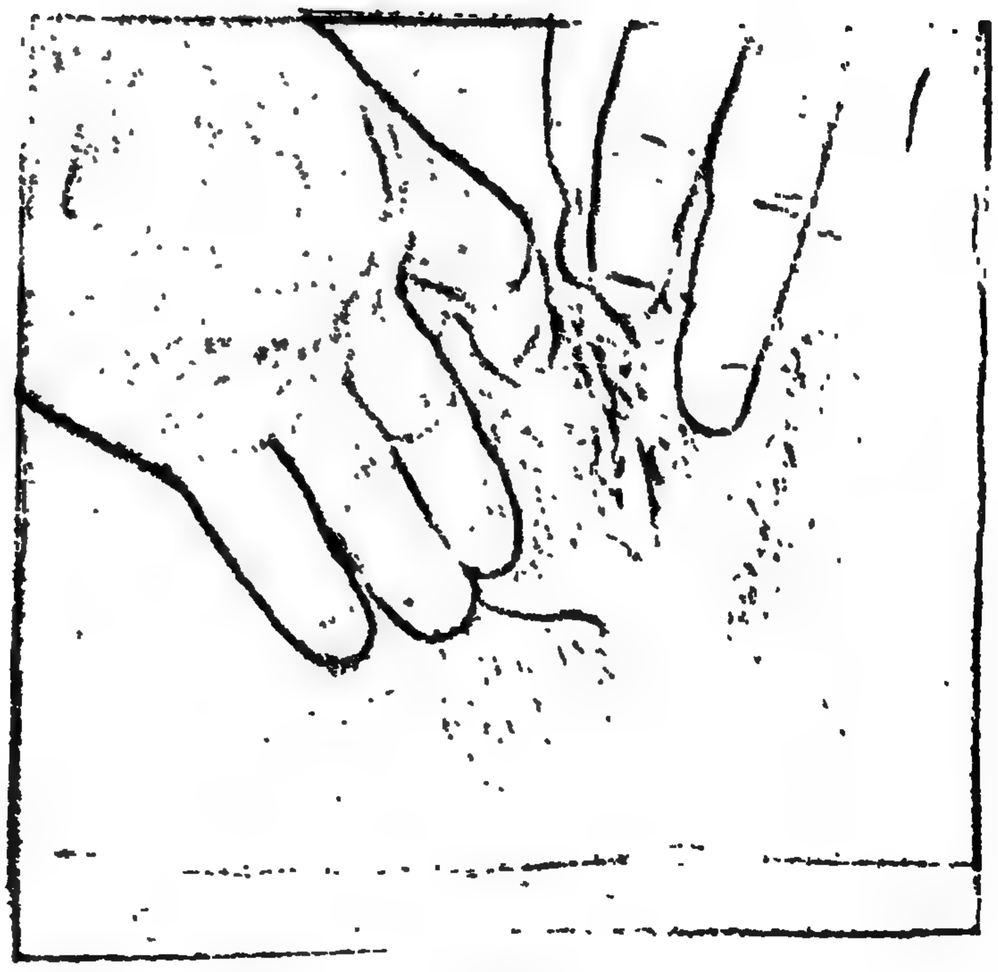
Scanned with OKEN Scanner



A

B

C



D

A și *B* — Virilism pilar prin ovare polichistice; *C* — sindrom Klinefelter — sclerohialinizarea tubilor spermatici; *D* — organele genitale externe intersexuate.

Scanned with OKEN Scanner

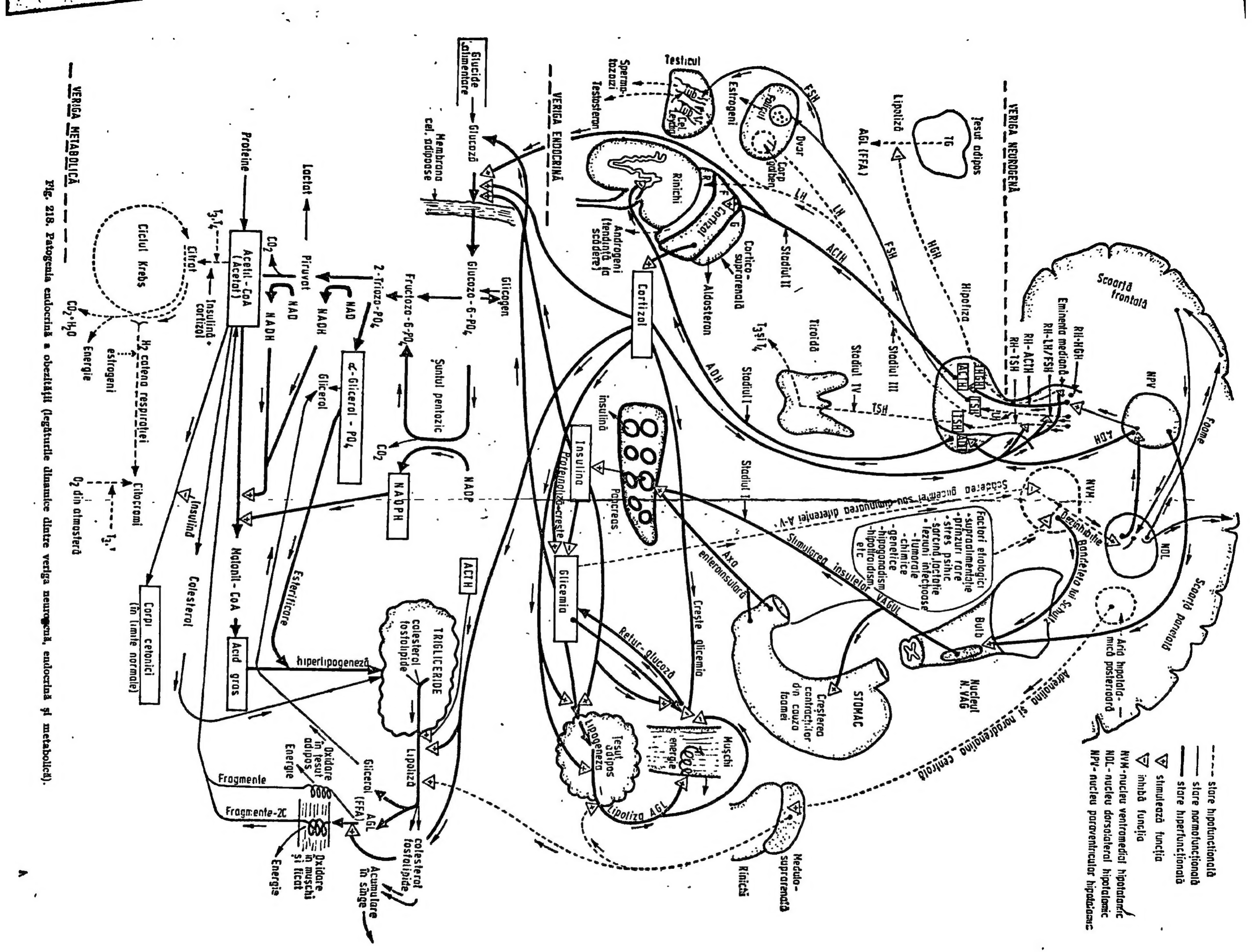
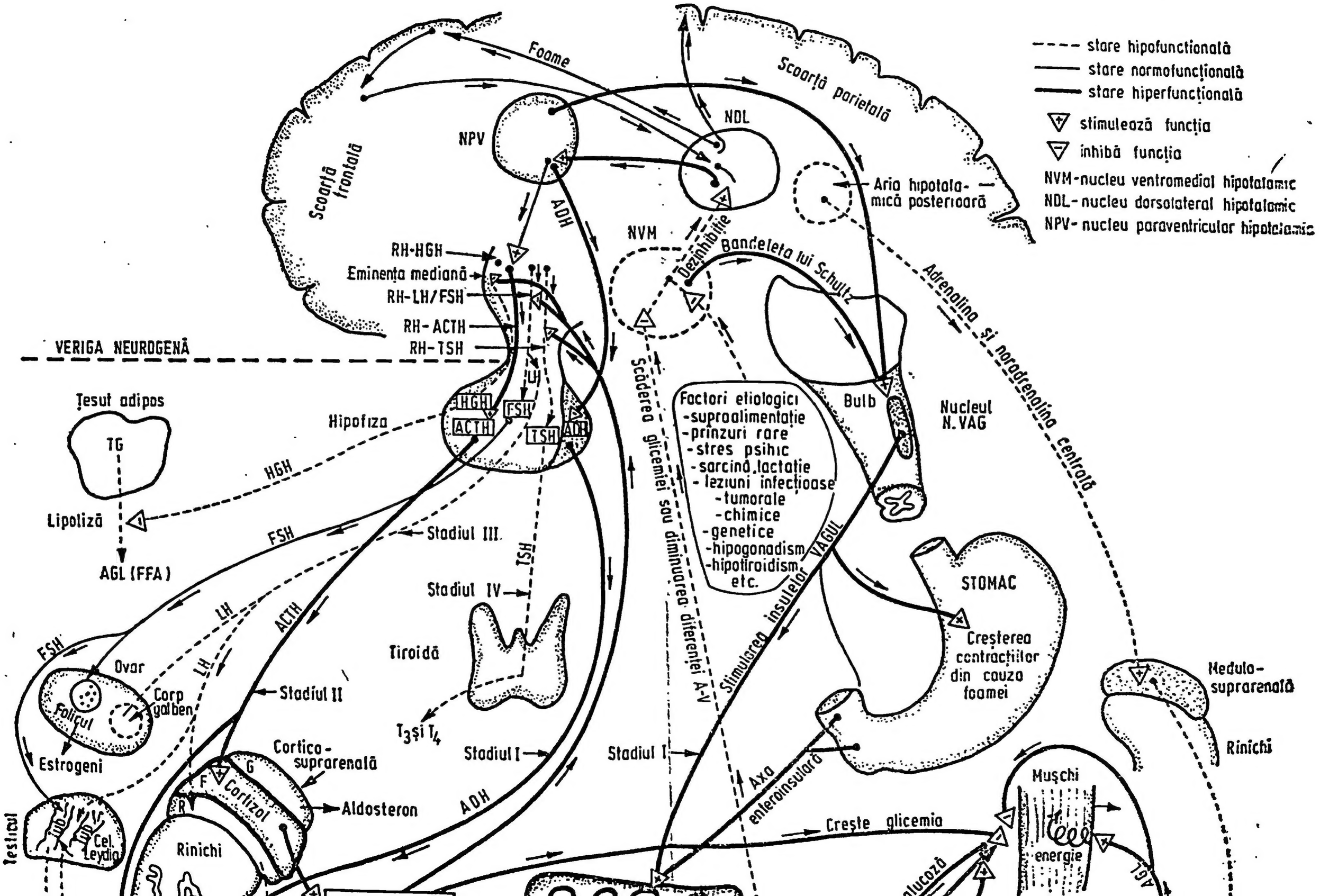
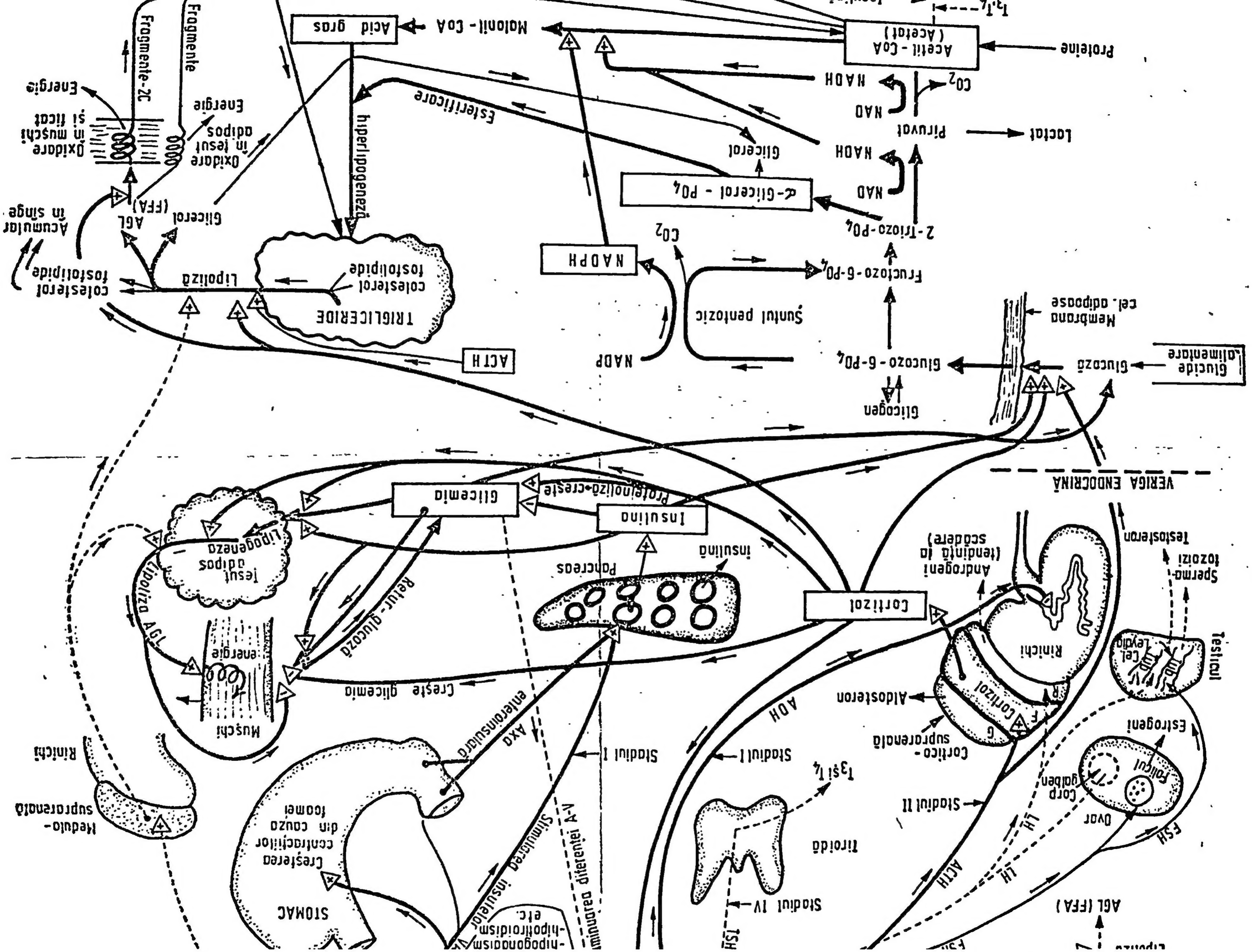


Fig. 218. Patogenia endocrină a obezității (legăturile dinamice dintre verigă neurogenă, endocrină și metabolică).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner





Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

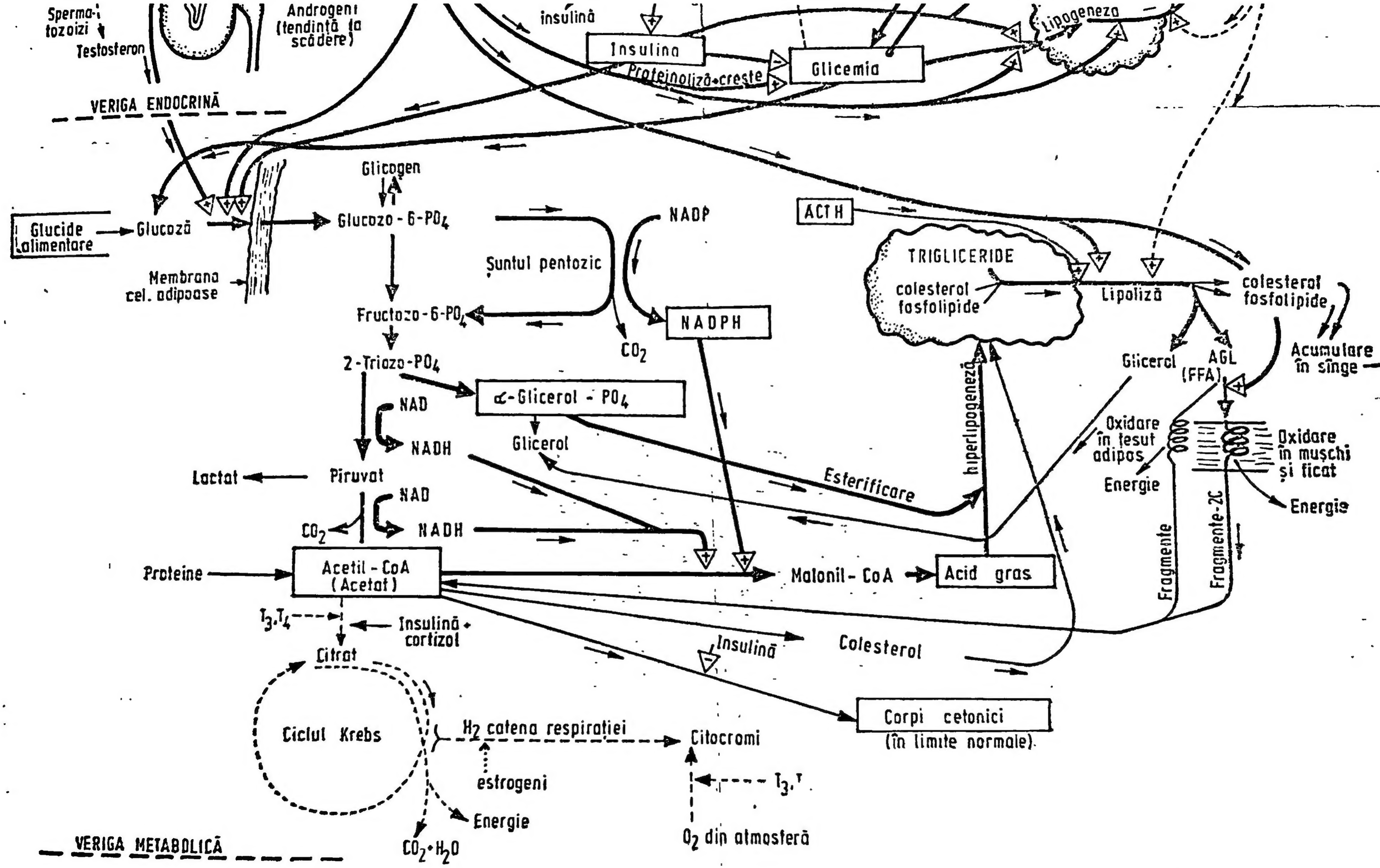


Fig. 218. Patogenia endocrină a obezității (legăturile dinamice dintre veriga neurogenă, endocrină și metabolică).